

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TEPEZZA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de téprotumumab. Le téprotumumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 entièrement humain produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

La solution reconstituée contient 47,6 mg/mL (500 mg / 10,5 mL) de téprotumumab.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 1,05 mg de polysorbate 20 pour 10,5 mL de volume reconstitué.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer)

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TEPEZZA est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne. Il doit être administré par un professionnel de santé et sous la surveillance d'un médecin ayant accès à une assistance médicale appropriée pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion.

Posologie

La dose est calculée en fonction du poids corporel du patient. La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel pour la première administration, puis 20 mg/kg de poids corporel pour les 7 administrations suivantes effectuées toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse.

Pour les 2 premières perfusions, la solution diluée est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée d'au moins 90 minutes. Si le médicament est bien toléré, les perfusions 3 à 8 peuvent être administrées en 60 minutes toutes les trois semaines (Voir Mode d'administration). Une réponse clinique est attendue après l'administration de 8 doses de traitement. Ne pas administrer de doses supplémentaires en l'absence de réponse avec ce schéma de traitement.

Prémédication recommandée

Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité immédiate ou des réactions liées à la perfusion lors des deux premières administrations de téprotumumab, une prémédication par antihistaminiques, antipyrétiques, corticoïdes et/ou une réduction du débit des perfusions ultérieures sont recommandées (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est considérée comme nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Une atteinte de la fonction rénale ne devrait généralement pas avoir d'impact significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est considérée comme nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction hépatique

Une atteinte de la fonction hépatique ne devrait généralement pas avoir d'impact significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est considérée comme nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le téprotumumab ne doit pas être utilisé chez les enfants de la naissance à l'adolescence avant la fin de la croissance en raison de préoccupations liées à la sécurité, notamment une diminution de la masse osseuse et une diminution de la prise de poids potentielles (voir rubrique 5.3).

La sécurité et l'efficacité du téprotumumab chez les adolescents de moins de 18 ans dont la croissance est achevée n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

- Ce médicament doit être administré par perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse directe ou en bolus.
- Avant la perfusion :
 - la poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables.
 - La solution reconstituée doit être à nouveau diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- TEPEZZA ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments en utilisant la même ligne de perfusion.
- Pour les 2 premières perfusions, la solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse pendant une durée d'au moins 90 minutes. Si le médicament est bien toléré, la durée minimale des perfusions ultérieures peut être réduite à 60 minutes.
- Si la perfusion en 60 minutes n'est pas bien tolérée, la durée minimale de 90 minutes doit être maintenue pour les perfusions ultérieures, le débit de perfusion doit être réduit et une prémédication est recommandée lors des perfusions ultérieures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

Le téprotumumab peut provoquer des réactions liées à la perfusion. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par téprotumumab (voir rubrique 4.8).

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir à tout moment au cours de l'une des perfusions ou pendant les 90 minutes qui suivent. Les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion et pendant 90 minutes après la fin de celle-ci.

À l'issue de la période de surveillance, les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur professionnel de santé en cas de survenue de symptômes de réactions liées à la perfusion, notamment hypertension même si transitoire, sensation de chaleur, tachycardie, dyspnée, céphalées, douleur abdominale, douleur musculaire, palpitations, rash, hallucinations tactiles, paralysie pendant le sommeil, congestion nasale, urticaire ou diarrhée.

Selon la sévérité de la réaction liée à la perfusion, celle-ci doit être interrompue ou arrêtée et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée. Chez les patients présentant une réaction liée à la perfusion, il convient d'envisager une prémédication par antihistaminiques, antipyrétiques, corticoïdes et/ou la réduction du débit de toutes les perfusions ultérieures.

Déficience auditive

Le téprotumumab peut provoquer une déficience auditive sévère, y compris une perte auditive, pouvant être permanente dans certains cas. Les événements associés à une déficience auditive, y compris une perte auditive (rapportées comme surdité, hypoacousie neurosensorielle, surdité unilatérale, dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, bécasse tubaire, hyperacousie, hypoacousie, autophonie et acouphène et affection du tympan), ont été observés lors des essais cliniques (13,8 %) et durant le suivi post-commercialisation avec le téprotumumab (voir rubrique 4.8).

Il convient de recommander aux patients de signaler rapidement tout symptôme de déficience auditive à leur professionnel de santé.

Chez les patients présentant une déficience auditive préexistante, une aggravation des troubles auditifs peut survenir pendant ou après la fin du traitement par téprotumumab. Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué pour ces patients.

L'audition des patients doit être évaluée par audiométrie avant le début du traitement (première perfusion), pendant le traitement (vers la troisième ou quatrième perfusion) et après la fin du traitement par téprotumumab. Si un patient présente des modifications subjectives de l'audition au cours du traitement, il est recommandé d'effectuer des évaluations audiométriques supplémentaires en fonction des besoins. Il est conseillé de surveiller l'audition de tous les patients pendant 6 mois après la fin du traitement. Un suivi prolongé peut être nécessaire pour les patients qui développent des modifications de l'audition, à la discrétion du médecin traitant.

L'arrêt du téprotumumab doit être sérieusement envisagé chez les patients qui présentent une perte auditive nécessitant une intervention, limitant leur autonomie ou jugée importante.

Traitements concomitants

La prudence est de rigueur lors de la co-administration de téprotumumab chez des patients recevant des traitements concomitants entraînant notoirement une ototoxicité (par exemple aminosides, vancomycine, médicaments de chimiothérapie à base de platine, diurétiques de l'anse) en raison du risque potentiel d'effets cumulatifs sur la déficience auditive.

Aucune interaction n'a été identifiée entre le téprotumumab et les médicaments causant notoirement des contractures musculaires (par exemple médicaments antithyroïdiens, fluoroquinolones, statines) (voir rubrique 4.5).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie peut survenir chez les patients traités par téprotumumab. Les événements associés à l'hyperglycémie incluent une augmentation du glucose sanguin, le diabète, l'intolérance au glucose et une augmentation de l'hémoglobine glycosylée. Lors des essais cliniques en double aveugle portant sur l'ophtalmopathie basedowienne, 13,2 % des patients (dont 80 % avaient un prédiabète ou un diabète préexistant) ont présenté une hyperglycémie ou des événements associés à l'hyperglycémie. Un patient a développé une acidocétose diabétique. Des cas d'état hyperglycémique hyperosmolaire ont également été observés en post-commercialisation chez des patients présentant un prédiabète ou un diabète (voir rubrique 4.8).

L'hyperglycémie et les événements associés doivent être pris en charge à l'aide de médicaments destinés au contrôle glycémique, si nécessaire. Les patients doivent être évalués pour détecter une hyperglycémie et des symptômes associés avant chaque perfusion, et faire l'objet d'une surveillance pendant toute la durée du traitement par téprotumumab. Les patients présentant une hyperglycémie ou un diabète préexistant doivent avoir un contrôle de la glycémie approprié avant et pendant le traitement par téprotumumab (voir rubrique 4.8). Une surveillance de la glycémie est recommandée pendant 6 mois après la fin du traitement par téprotumumab.

Exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) préexistante

Le téprotumumab peut causer une exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) préexistante. Les patients présentant une MICI doivent être surveillés pour détecter toute poussée de la maladie. En cas de suspicion d'exacerbation d'une MICI, il convient d'envisager l'arrêt du traitement. Les patients ayant une MICI préexistante ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et au minimum durant les 6 mois suivant la dernière administration de téprotumumab (voir rubrique 4.6).

Précautions d'emploi supplémentaires

Il doit être conseillé aux patients d'arrêter de fumer et d'éviter de s'exposer à des bruits de haute intensité au cours du traitement par téprotumumab. En outre, une surveillance appropriée de la pression artérielle est nécessaire avant et pendant le traitement par téprotumumab.

Documents d'information

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire TEPEZZA doivent s'assurer qu'ils ont reçu les documents d'information destinés aux professionnels de santé et qu'ils en ont pris connaissance. Les

médecins doivent discuter avec le patient des bénéfices et des risques liés à ce médicament et lui remettre la brochure patient. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou symptômes de déficience auditive pendant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et doivent contacter leur médecin traitant immédiatement si elles débutent une grossesse.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 1,05 mg de polysorbate 20 pour 10,5 mL de volume reconstitué. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Dans la mesure où le téprotumumab est éliminé de la circulation par catabolisme protéolytique, aucune interaction métabolique avec d'autres médicaments n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à des taux de grossesse inférieurs à 1 %) avant l'instauration du traitement par téprotumumab, pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée adéquate sur l'utilisation du téprotumumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Sur la base du mécanisme d'action inhibant le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) et les effets tératogènes observés lors des études sur le développement chez l'animal, le téprotumumab peut provoquer des malformations congénitales telles qu'un retard de croissance fœtale et des anomalies de développement en cas d'administration au cours de la grossesse (voir rubrique 5.3). Par conséquent, TEPEZZA est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Si une patiente débute une grossesse au cours du traitement par TEPEZZA, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le téprotumumab est excrété dans le lait maternel. Le téprotumumab a induit une toxicité sur le développement chez l'animal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est donc préférable d'éviter l'utilisation du téprotumumab pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude visant à évaluer l'effet du téprotumumab sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Des troubles menstruels (aménorrhée, dysménorrhée, saignement menstruel abondant, hypoménorrhée, règles irrégulières) ont été rapportés au cours des essais cliniques chez des participantes en âge de procréer (voir rubrique 4.8).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TEPEZZA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue et des céphalées ont été rapportées lors de l'utilisation de téprotumumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les contractures musculaires (27,6 %), la diarrhée (14,5 %), l'alopécie (13,2 %), l'hyperglycémie (13,2 %), la fatigue (12,5 %), les nausées (10,5 %) et les céphalées (10,5 %).

Les effets indésirables graves les plus importants qui ont été rapportés sont l'acidocétose diabétique (0,7 %), la surdité de transmission (0,7 %), la surdité (1,3 %), la surdité unilatérale (0,7 %), la diarrhée (0,7 %), la réaction liée à la perfusion (0,7 %), le diabète (2,6 %) et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (0,7 %) (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables signalés dans les essais cliniques et issus des rapports spontanés sont listés ci-dessous dans le tableau 1. Les fréquences des effets indésirables se fondent sur 4 études contrôlées contre placebo menées chez 285 patients (téprotumumab = 152 patients ; placebo = 133 patients). Les patients étaient exposés au téprotumumab pendant une durée médiane de 148 jours. Les fréquences des effets indésirables provenant des essais cliniques se basent sur les fréquences des événements indésirables, toutes causes confondues, qui incluent, pour chaque effet indésirable, une proportion d'événements pouvant avoir une étiologie sans lien avec le médicament, notamment la maladie, d'autres traitements ou des causes non liées.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($> 1/10$)	Fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($> 1/1\,000$, $< 1/100$)	Rare ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		COVID-19			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète ¹ , Hyperglycémie ¹ , Augmentation du glucose sanguin ¹ , Augmentation hémoglobine glycosylée ¹ , Intolérance au glucose ¹	Acidocétose diabétique ¹		état hyperglycémique hyperosmolaire ^{1,2}
Affections du système nerveux	Céphalée	Dysgueusie			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (> 1/10)	Fréquent (> 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100)	Rare (> 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité, Hypoacousie, Hypoacousie neurosensorielle, Autophonie, Dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, Béance tubaire, Gêne de l'oreille, Accouphène	Surdité de transmission, Surdité unilatérale, Hyperacousie, Affection du tympan		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausée		Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ¹		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	S��cheresse cutanée, Affection du lit des ongles, Altération de la couleur des ongles, Onychoclasie, Madarose	Ongle incarné		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires				
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée, Hypom��norrh��e, Dysménorrhée, Règles irrégulières, Saignement menstruel abondant			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue				
Investigations		Poids diminué			
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction liée à la perfusion ¹			

¹ Voir ci-dessous la description d'une sélection d'effets indésirables.

² Observé en post-commercialisation ; la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 3,9 % des patients traités par téprotumumab et toutes étaient d'intensité légère ou modérée et transitoires et ont été prises en charge efficacement à l'aide d'antihistaminiques et/ou de cortico  ides, si nécessaire. Voir les rubriques 4.2 et 4.4 pour les mesures à prendre en cas de réactions liées à la perfusion.

Déficience auditive

Dans les études cliniques, la déficience auditive incluait la perte auditive [hypoacousie (5,3 %), acouphène (3,3 %), surdité (1,3 %), hypoacousie neurosensorielle (1,3 %) et surdité unilatérale (0,7 %), dysfonctionnement de la trompe d'Eustache (1,3 %), béance tubaire (1,3 %), autophonie (1,3 %), hyperacousie (0,7 %) et affection du tympan (0,7 %)]. Un patient (0,7 %) ayant une déficience auditive préexistante a rapporté un événement d'hypoacousie neurosensorielle, qui a entraîné l'arrêt du téprotumumab. De plus, un patient (0,7 %) présentant une déficience auditive préexistante a rapporté un événement grave de surdité de transmission, qui a également entraîné l'arrêt du téprotumumab. Pour la prise en charge clinique de la déficience auditive, voir rubrique 4.4.

Hyperglycémie

Dans les études cliniques, l'hyperglycémie (5,3 %) et les événements associés à l'hyperglycémie, notamment une augmentation du glucose sanguin (3,3 %), le diabète (2,6 %), l'intolérance au glucose (1,3 %) et l'augmentation de l'hémoglobine glycosylée (2,0 %), étaient de sévérité légère ou modérée et ont été pris en charge selon les besoins avec des traitements utilisés pour le contrôle de la glycémie. Un événement d'acidocétose diabétique (0,7 %) a été rapporté dans les études cliniques chez un patient ayant reçu une seule dose de téprotumumab. Des cas d'état hyperglycémique hyperosmolaire ont été rapportés en post-commercialisation. Les événements de diabète, d'acidocétose diabétique et d'état hyperglycémique hyperosmolaire sont tous survenus chez des patients atteints de diabète ou prédiabète préexistant et d'autres comorbidités. Les patients ayant un diabète ou un prédiabète préexistant peuvent présenter des excursions hyperglycémiques accrues, dans la mesure où l'insuline et les récepteurs IGF-1 sont des homologues et ont des voies de signalisation en aval communes. Les recommandations pour la prise en charge de l'hyperglycémie sont fournies à la rubrique 4.4.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Dans l'étude TED01RV, un participant traité par le téprotumumab, qui avait une MICI préexistante, a présenté une diarrhée sévère. Cet effet indésirable grave (0,7 %) a conduit à l'arrêt du traitement, voir rubrique 4.4.

Alopécie et madarose

Dans les études cliniques, 13,2 % des patients traités par téprotumumab ont présenté une alopécie et 2,0 % ont présenté une madarose. La plupart des cas étaient d'intensité légère. Des patients peuvent présenter une alopécie non résolue après la fin du traitement par téprotumumab.

Contractures musculaires

Dans les études cliniques, les contractures musculaires étaient les effets indésirables les plus fréquemment signalés, survenant chez 27,6 % des patients. Certains de ces événements sont apparus plus de 4 mois après la dernière perfusion et ont duré plus de 3 mois. La majorité des événements étaient d'intensité légère, transitoires, spontanément résolutifs et ont pu être traités sans nécessiter l'interruption du traitement par téprotumumab.

Onychoclasie

Dans les études cliniques, l'onychoclasie a été rapportée chez 2,0 % des patients et certains de ces événements indésirables ont duré plus de 3 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de téprotumumab. Le traitement consiste à stopper l'administration du médicament et instaurer un traitement de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, code ATC : L04AG13

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du téprotumumab chez les patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne n'a pas encore été entièrement caractérisé. Le téprotumumab se lie à l'IGF-1R et bloque son activation et sa signalisation.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du téprotumumab ont été évaluées chez 287 patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (TED01RV, OPTIC, OPTIC-J et HZNP-TEP-403).

Dans toutes les études, les patients recevaient du téprotumumab administré à raison d'une perfusion intraveineuse initiale de 10 mg/kg suivie de perfusions de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 8 perfusions.

Les patients devaient impérativement être euthyroïdiens ou avoir des taux de thyroxine et de triiodothyronine libre situés moins de 50 % au-dessus ou au-dessous des limites normales. Les patients présentant une neuropathie optique étaient exclus.

Les patients qui avaient reçu des traitements immunosuppresseurs (notamment rituximab, tocilizumab ou tout autre agent immunosuppresseur non stéroïdien) dans les 3 mois précédant la sélection, ainsi que ceux qui avaient reçu des stéroïdes par voie orale ou intraveineuse dans les 4 semaines précédant la sélection, n'ont pas été inclus dans les études. De plus, les patients qui avaient subi une radiothérapie orbitaire ou tout traitement chirurgical pour l'ophtalmopathie basedowienne ont également été exclus.

Ophtalmopathie basedowienne active

Les études TED01RV, OPTIC et OPTIC-J ont recruté 225 patients âgés de 18 ans et plus atteints d'ophtalmopathie basedowienne active (111 ont été randomisés pour recevoir le téprotumumab et 114 pour recevoir le placebo).

Les patients présentant une ophtalmopathie basedowienne active avaient une ancienneté moyenne du diagnostic d'ophtalmopathie basedowienne de 5,74 mois, une exophtalmie moyenne de l'œil étudié de 22,52 mm et un score d'activité clinique (CAS) moyen de 5,0 pour l'œil étudié.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population des études TED01RV, OPTIC et OPTIC-J à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 52,0 ans (intervalle : 20 à 79) ; 14,2 % des patients avaient 65 ans ou plus ; 72,4 % étaient des femmes ; 76,0 % étaient non-fumeurs.

Le critère d'évaluation principal de l'étude de phase II TED01RV était le taux de répondeurs globaux, défini comme le pourcentage de participants obtenant une réduction ≥ 2 points du CAS et une réduction ≥ 2 mm de la mesure de l'exophtalmie par rapport à l'inclusion pour l'œil étudié, sous réserve de l'absence de détérioration correspondante (augmentation ≥ 2 points du CAS ou augmentation ≥ 2 mm de la mesure de l'exophtalmie) dans l'autre œil à la semaine 24.

Les résultats d'efficacité de l'étude TED01RV sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des paramètres d'efficacité dans l'étude TED01RV à la semaine 24 (population ITT)

	Téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal				
Taux de répondeurs globaux, %	69,0	20,0	48,9 (30,2 ; 67,6)	< 0,001 ^a
Critères d'évaluation secondaires^b				
Exophtalmie dans l'étude (mm), moyenne des MC	-2,95	-0,30	-2,65 (-3,38 ; -1,92)	< 0,001
CAS pour l'œil étudié, moyenne des MC	-4,04	-2,49	-1,55 (-2,17 ; -0,94)	< 0,001
Variation du score GO-QoL de fonction visuelle par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	24,31	9,70	14,61 (4,37 ; 24,84)	0,006

CAS = Clinical Activity Score (score d'activité clinique) ; IC = intervalle de confiance ; ITT = intent-to-treat (intention de traiter) ; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (échelle d'évaluation de la qualité de vie dans l'ophtalmopathie basedowienne) ; MC = moindres carrés

Note : les résultats présentés sont ceux correspondant à l'œil étudié pour le taux de répondeurs globaux et la variation de l'exophtalmie par rapport à l'inclusion.

^a La valeur p a été obtenue en utilisant un modèle de régression logistique incluant le traitement et le statut tabagique comme covariables. L'odds ratio du téprotumumab par rapport au placebo était de 8,86 (IC à 95 % [3,29 ; 23,83]).

^b Pour les critères d'évaluation secondaires, les résultats d'analyse ont été obtenus à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (mixed model for repeated measures, MMRM) avec une matrice de covariance non structurée utilisant comme effets fixes le traitement, le statut tabagique, la valeur à l'inclusion, la visite, l'interaction traitement par visite et l'interaction visite par valeur à l'inclusion. Une variation de zéro par rapport à l'inclusion était imputée à la première visite d'inclusion pour les patients ne disposant pas d'évaluation postérieure à l'inclusion.

Note : pour les variables d'analyse du score GO-QoL, un score transformé correspond à la somme des scores aux questions individuelles sur une échelle de 0 (état de santé le plus dégradé) à 100 (meilleur état de santé).

Après 48 semaines sans traitement, 14 répondeurs en termes d'exophtalmie sur 29 (48,3 %) dans le groupe téprotumumab ont conservé le statut de répondeur, et 11 sur 29 (37,9 %) ont présenté une rechute. La rechute était définie comme une augmentation de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à la semaine 24 pour l'œil étudié.

Le critère d'évaluation principal des études de phase III OPTIC et OPTIC-J était le taux de répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24 (défini comme la proportion de patients obtenant une réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie de l'œil étudié par rapport à l'inclusion, en l'absence de détérioration [augmentation ≥ 2 mm] de l'exophtalmie de l'autre œil).

Les résultats d'efficacité des études OPTIC et OPTIC-J sont résumés respectivement dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Synthèse des paramètres d'efficacité dans l'étude OPTIC à la semaine 24 (population ITT)

	Téprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal				
Taux de répondeurs pour l'exophtalmie, %	82,9	9,5	73,5 (58,9 ; 88,0)	< 0,001 ^a

	Téprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Critères d'évaluation secondaires				
Taux de répondeurs globaux, %	78,0	7,1	70,8 (55,9 ; 85,8)	< 0,001 ^a
Taux de répondeurs pour le CAS, %	58,5	21,4	36,0 (17,4 ; 54,7)	< 0,001 ^a
Variation de l'exophtalmie (mm) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-2,82	-0,54	-2,28 (-2,77 ; -1,80)	< 0,001 ^b
Taux de répondeurs pour la diplopie, % ^c	67,9	28,6	39,3 (15,6 ; 63,0)	< 0,001 ^a
Variation du score GO-QoL de fonction visuelle par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	15,40	2,86	12,54 (3,14 ; 21,94)	0,010 ^b
Variation du score GO-QoL d'apparence par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	18,84	0,37	18,47 (9,95 ; 27,00)	< 0,001 ^b

CAS = Clinical Activity Score (score d'activité clinique) ; IC = intervalle de confiance ; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (échelle d'évaluation de la qualité de vie dans l'ophtalmopathie basedowienne) ; ITT = intent-to-treat (intention de traiter) ; MC = moindres carrés

Note : les résultats présentés correspondent à l'œil étudié pour le taux de répondeurs pour l'exophtalmie, le taux de répondeurs globaux, le taux de répondeurs pour le CAS et le taux de répondeurs pour la diplopie.

Taux de répondeurs globaux = les répondeurs globaux sont définis comme les patients ayant obtenu une réduction ≥ 2 points du CAS et une réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie par rapport à l'inclusion, sous réserve de l'absence de détérioration correspondante (augmentation ≥ 2 points/mm) du CAS ou de l'exophtalmie de l'autre œil à la semaine 24.

Taux de répondeurs pour le CAS = les répondeurs pour le CAS sont définis comme les patients ayant obtenu un CAS réduit à 0 ou 1 à la semaine 24.

Taux de répondeurs pour la diplopie = les répondeurs pour la diplopie sont définis comme les patients ayant obtenu une réduction ≥ 1 grade de la diplopie dans l'œil étudié sans détérioration d'au moins un grade de l'autre œil à la semaine 24.

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon le statut tabagique (fumeur *versus* non-fumeur).

^b Résultats obtenus par analyse à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec une matrice de covariance non structurée incluant la valeur à l'inclusion, le statut tabagique, le groupe de traitement, la visite, l'interaction visite par traitement et l'interaction visite par valeur à l'inclusion. Une variation de 0 par rapport à l'inclusion était imputée à la première visite postérieure à l'inclusion pour les patients ne disposant d'aucune valeur postérieure à l'inclusion.

^c Évaluation basée uniquement sur les patients présentant une diplopie à l'inclusion.

Sur 34 répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24, 10 (29,4 %) ont rechuté pendant le suivi sans traitement de 48 semaines. Parmi les 21 patients qui avaient passé des évaluations à la semaine 72, 19 (90,5 %) ont conservé leur statut de répondeur.

Tableau 4. Synthèse des paramètres d'efficacité dans l'étude OPTIC-J à la semaine 24 (population ITT)

	Téprotumumab (N = 27)	Placebo (N = 27)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal				
Taux de répondeurs pour l'exophtalmie, %	88,9	11,1	77,8 (60,7 ; 94,8)	< 0,0001 ^a
Critères d'évaluation secondaires				
Taux de répondeurs globaux, %	77,8	3,7	74,1 (56,9 ; 91,3)	< 0,0001 ^a
Taux de répondeurs pour le CAS, %	59,3	22,2	37,0 (12,5 ; 61,6)	0,0031 ^a
Variation de l'exophtalmie par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-2,36	-0,37	-1,99 (-2,75 ; -1,22)	< 0,0001 ^b

CAS = Clinical Activity Score (score d'activité clinique) ; IC = intervalle de confiance ; ITT = intent-to-treat (intention de traiter) ; MC = moindres carrés

Note : les résultats présentés correspondent à l'œil étudié pour le taux de répondeurs pour l'exophtalmie, le taux de répondeurs globaux et le taux de répondeurs pour le CAS.

Taux de répondeurs globaux = les répondeurs globaux sont définis comme les patients ayant obtenu une réduction ≥ 2 points du CAS et une réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie par rapport à l'inclusion, sous réserve de l'absence de détérioration correspondante (augmentation ≥ 2 points/mm) du CAS ou de l'exophtalmie de l'autre œil à la semaine 24.

Taux de répondeurs pour le CAS = les répondeurs pour le CAS sont définis comme les patients ayant obtenu un CAS réduit à 0 ou 1 à la semaine 24.

^a La valeur p a été estimée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour le facteur de stratification de la randomisation (statut tabagique).

^b La valeur p est issue de l'analyse au moyen d'un modèle mixte pour mesures répétées avec une matrice de variance-covariance non structurée incluant la variation par rapport à la valeur à l'inclusion comme variable dépendante et les covariables suivantes : valeur à l'inclusion, groupe de traitement, statut tabagique, visite, interaction visite par traitement et interaction visite par valeur à l'inclusion.

Ophtalmopathie basedowienne chronique

L'étude de phase IV (HZNP-TEP-403) a recruté 62 patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne chronique (42 randomisés pour recevoir le téprotumumab et 20 pour recevoir le placebo). Les patients présentant une ophtalmopathie basedowienne chronique avaient une ancienneté moyenne du diagnostic d'ophtalmopathie basedowienne de 5,18 ans, une exophtalmie moyenne de l'œil étudié de 24,40 mm et un CAS moyen de 0,4 pour l'œil étudié. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'étude à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 49 ans (intervalle : 18 à 75) ; 85,5 % des patients avaient moins de 65 ans, 14,5 % des patients avaient 65 ans ou plus ; 80,6 % étaient des femmes et 87,1 % étaient non-fumeurs.

Le critère d'évaluation principal de l'étude HZNP-TEP-403 était la variation moyenne de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion pour l'œil étudié. Le premier critère d'évaluation secondaire était le taux de répondeurs pour l'exophtalmie, défini comme le pourcentage de participants obtenant une réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie de l'œil étudié par rapport à l'inclusion, en l'absence de détérioration (augmentation ≥ 2 mm) de l'exophtalmie de l'autre œil à la semaine 24.

Les résultats d'efficacité de l'étude HZNP-TEP-403 sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des paramètres d'efficacité dans l'étude HZNP-TEP-403 à la semaine 24 (population en intention de traiter)

	Téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur p
Critère d'évaluation principal				
Variation de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-2,41	-0,92	-1,48 (-2,28 ; -0,69)	0,0004 ^a
Critères d'évaluation secondaires				
Taux de répondeurs pour l'exophtalmie, %	61,9	25,0	36,9 (5,4 ; 59,2)	0,0134 ^b
Variation du score GO-QoL de fonction visuelle par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	8,73	2,41	6,31 (0,57 ; 12,06)	0,0318 ^a

IC = intervalle de confiance ; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (échelle d'évaluation de la qualité de vie dans l'ophtalmopathie basedowienne) ; MC = moindres carrés

Note : pour les taux de répondeurs, un participant n'ayant pas d'évaluation à la semaine 24 était considéré comme non-répondeur.

Note : les résultats présentés correspondent à la variation de l'exophtalmie à la semaine 24 pour l'œil étudié par rapport à l'inclusion et le taux de répondeurs pour l'exophtalmie.

^a La valeur p est issue de l'analyse au moyen d'un modèle mixte pour mesures répétées avec une matrice de variance-covariance non structurée incluant la variation par rapport à la valeur à l'inclusion comme variable dépendante et les covariables suivantes : valeur à l'inclusion, groupe de traitement, visite, interaction visite par traitement et interaction visite par valeur à l'inclusion.

^b La valeur p est issue du test exact de Fisher. Le placebo était le groupe de référence pour l'analyse.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TEPEZZA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec une ophtalmopathie basedowienne (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Immunogénicité

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo (OPTIC) dans laquelle le téprotumumab était administré par voie intraveineuse sur une période de 24 semaines à des participants atteints d'ophtalmopathie basedowienne active, 4,9 % des participants (2 sur 41) ont présenté un résultat positif à l'analyse des anticorps anti-médicaments de liaison aux visites postérieures à l'inclusion. Il n'y avait pas d'impact apparent des anticorps anti-médicaments (anti-drug antibodies, ADA) sur l'efficacité, la sécurité ou la pharmacocinétique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du téprotumumab a été décrite à l'aide d'un modèle pharmacocinétique populationnel à deux compartiments. Sur la base des données de 10 sujets sains (dose intraveineuse unique de 1 500 mg) et 176 patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne (première perfusion à 10 mg/kg suivie de 7 doses répétées de 20 mg/kg toutes les 3 semaines), le téprotumumab suit une pharmacocinétique proportionnelle à la dose. En suivant le schéma posologique recommandé (première perfusion à 10 mg/kg suivie de 7 doses répétées de 20 mg/kg à intervalles de 3 semaines), les estimations moyennes (\pm ET) de l'ASC_{éq}, la C_{max,éq} au pic, et la C_{min,éq} résiduelle de téprotumumab étaient respectivement de 139 (\pm 27) mg \times h/mL, 675 (\pm 147) microgrammes/mL et 159 (\pm 38) microgrammes/mL.

Distribution

En suivant le schéma posologique recommandé de téprotumumab, la moyenne (\pm ET) estimée par la pharmacocinétique de population pour le volume de distribution du téprotumumab était de 6,76 (\pm 1,17) L.

Biotransformation

Le métabolisme du téprotumumab n'a pas été entièrement caractérisé. Cependant, il est attendu que le téprotumumab soit métabolisé par protéolyse.

Élimination

En suivant le schéma posologique recommandé de téprotumumab, les moyennes (\pm ET) estimées par la pharmacocinétique de la population pour la clairance du téprotumumab et pour la demi-vie d'élimination étaient respectivement de 0,27 (\pm 0,07) L/jour et de 22 (\pm 4) jours.

Populations particulières

Aucune différence de pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée après administration de téprotumumab selon l'âge du patient (18-80 ans), le sexe, l'origine ethnique, la fonction rénale ou les taux de bilirubine, d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT). Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire pour les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique ou une atteinte de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le singe cynomolgus, une atrophie thymique réversible et non délétère, une diminution des phosphatase alcalines sériques ainsi qu'une plus faible prise de poids corporel ont été observées chez les animaux à des expositions similaires à celles observées chez l'homme à la dose clinique proposée.

Cancérogénèse et mutagénicité

Le potentiel cancérogène ou mutagène du téprotumumab n'a pas été évalué.

Fertilité

Aucune toxicité sur les organes de reproduction masculins ou féminins et aucune anomalie histopathologique n'ont été observées dans des études de toxicité à doses répétées chez les singes cynomolgus.

Toxicité embryofœtale

Dans une étude sur le développement embryofœtal, sept singes cynomolgus femelles gravides ont reçu une dose de téprotumumab par voie intraveineuse (dose correspondant à 8,3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de l'ASC) une fois par semaine à compter du jour 20 de gestation et jusqu'à la fin de la gestation. L'incidence des avortements était plus élevée dans le groupe traité par téprotumumab (2 fœtus sur 7, soit 28,6 %) que dans le groupe témoin (1/6, soit 16,7 %). Le téprotumumab a provoqué un retard de la croissance fœtale au cours de la gestation, une diminution de la taille et du poids du fœtus au moment de la césarienne, une diminution du poids et de la taille du placenta, et une diminution du volume de liquide amniotique. De multiples anomalies externes et squelettiques ont été observées chez chaque fœtus exposé, notamment : déformation du crâne, yeux rapprochés, micrognathie, nez plus pointu et plus étroit, et anomalies d'ossification des os du crâne, des sternèbres, des carpes, des tarses et des dents. La dose testée était la dose sans effet indésirable observé chez la mère.

Compte tenu du mécanisme d'action du téprotumumab, à savoir l'inhibition de la signalisation IGF-1R, l'exposition au téprotumumab peut avoir des effets nocifs sur le fœtus.

Toxicité chez les animaux juvéniles

Chez des singes cynomolgus juvéniles (âgés de 11 à 14 mois), le traitement par téprotumumab pendant 13 semaines a entraîné une diminution de la masse osseuse (teneur minérale et densité osseuses), des os plus étroits avec un tissu cortical plus fin, attribué à une expansion périostée réduite, et une diminution de la prise de poids avec certains signes de réversibilité après 13 semaines de récupération. Ces effets sont survenus à des expositions similaires à celles observées chez l'homme adulte à la dose clinique proposée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 20 (E432)
Tréhalose dihydraté

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Poudre lyophilisée dans le flacon non ouvert

3 ans

Solution pour perfusion reconstituée et diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon a été établie pendant 4 heures maximum à température ambiante (20 °C – 25 °C) ou pendant 48 heures maximum à une température de 2 °C à 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution diluée dans la poche pour perfusion a été établie pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C suivies de 24 heures à température ambiante (20 °C – 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. En cas de conservation au réfrigérateur avant administration, la solution diluée doit revenir à température ambiante avant de procéder à la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 20 mL, muni d'un bouchon gris (en chlorobutyle recouvert de flurotec) et d'un dispositif anti-effraction en aluminium avec capuchon amovible en polypropylène rouge mat.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

TEPEZZA doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Après la reconstitution, le téprotumumab se présente sous la forme d'une solution limpide à opalescente, quasiment incolore ou légèrement marron, exempte de particules. La solution reconstituée doit être inspectée pour vérifier l'absence de particules ou d'une coloration anormale préalablement à l'administration. Le flacon doit être éliminé si des particules ou une coloration anormale sont visibles. Voir la rubrique 6.3 pour la stabilité après la reconstitution.

Préparation du médicament avant administration

Étape 1 : calculer la dose (en mg) et déterminer le nombre de flacons nécessaires pour la dose de 10 ou 20 mg/kg en fonction du poids du patient. Chaque flacon contient 500 mg de téprotumumab.

Étape 2 : en utilisant une technique aseptique appropriée, reconstituer chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables. Veiller à ne pas verser directement le diluant sur la poudre lyophilisée, qui est agglomérée. Ne pas secouer mais faire tourner délicatement la solution dans le flacon jusqu'à ce que la poudre lyophilisée soit dissoute. La solution reconstituée a un volume total de 10,5 mL. Prélever 10,5 mL de solution reconstituée pour obtenir 500 mg. Après reconstitution, la concentration finale est de 47,6 mg/mL.

Étape 3 : la solution reconstituée doit être à nouveau diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant de procéder à la perfusion. Pour préparer la solution diluée, utiliser des poches pour perfusion de 100 mL pour une dose inférieure à 1 800 mg ou des poches pour perfusion de 250 mL pour une dose supérieure ou égale à 1 800 mg. Pour maintenir un volume constant dans la poche pour perfusion, utiliser une seringue et une aiguille stériles pour prélever le volume calculé équivalant à la quantité de solution reconstituée qui doit être ajoutée dans la poche pour perfusion. Éliminer le volume prélevé de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Étape 4 : prélever le volume requis dans le ou les flacons reconstitués en fonction du poids du patient (en kg) et le transférer dans une poche de solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Retourner la poche délicatement pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer. En cas de conservation au réfrigérateur avant administration, laisser la solution diluée revenir à température ambiante avant de procéder à la perfusion. Des précautions doivent être prises pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre le téprotumumab et les poches et kits pour administration intraveineuse en polyéthylène (PE), polychlorure de vinyle (PVC), polyuréthane (PUR) ou polyoléfine (PO).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1941/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg 2860
Danemark

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) N° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quatre, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant l'utilisation de TEPEZZA dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme d'information, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme d'information vise à :

- fournir des informations aux professionnels de santé sur les risques de déficience auditive et de toxicité embryofœtale ;
- fournir des informations aux patients sur les risques de déficience auditive et de toxicité embryofœtale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que, dans chaque État membre dans lequel TEPEZZA est commercialisé, tous les professionnels de santé intervenant dans les soins aux patients traités par TEPEZZA aient accès au dossier d'information suivant :

- documents d'information pour les professionnels de santé,
- dossier d'information pour les patients.

Documents d'information pour les professionnels de santé :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Brochure pour les professionnels de santé

• Brochure pour les professionnels de santé

- Les connaissances actuelles sur la sécurité de TEPEZZA en matière de déficience auditive et de toxicité embryofœtale.
- Prise en charge des premiers signes et symptômes de déficience auditive.
- Avant qu'une décision soit prise sur le traitement par TEPEZZA, le médecin discutera avec le patient des points suivants :
 - TEPEZZA peut provoquer une déficience auditive ; détails sur les signes et symptômes à rechercher.
 - Nécessité d'une surveillance en matière de déficience auditive et d'une prise en charge appropriée.
 - Le patient doit demander un avis médical dès que possible s'il constate un changement de son audition.
 - TEPEZZA peut avoir des effets nocifs sur le fœtus.
 - Les patientes qui envisagent un traitement par TEPEZZA doivent informer le médecin si elles sont enceintes.
 - Importance de l'utilisation d'un moyen de contraception approprié pendant le traitement par TEPEZZA.

- Les patientes traitées par TEPEZZA doivent informer le médecin sans délai si elles débutent une grossesse.
- Le professionnel de santé remettra au patient la brochure patient et la notice.

Dossier d'information pour les patients :

- Notice
- Brochure patient
- **Brochure patient :**
 - Description du risque de déficience auditive et des principaux signes et symptômes.
 - Description de la conduite à tenir en cas de signes et symptômes de déficience auditive.
 - Informations sur l'évaluation de l'audition par le médecin avant, pendant et après le traitement par TEPEZZA.
 - Consignes demandant de consulter un médecin en cas de problèmes auditifs ou d'aggravation de problèmes auditifs existants.
 - Informations sur le risque d'effets nocifs sur un enfant à naître.
 - Consignes demandant d'informer le médecin si la patiente est enceinte avant de commencer le traitement par TEPEZZA.
 - Consignes sur les moyens de contraception appropriés pendant le traitement par TEPEZZA.
 - Consignes demandant d'informer le médecin sans délai si la patiente débute une grossesse pendant le traitement par TEPEZZA.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TEPEZZA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
téprotumumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 500 mg de téprotumumab.
Après reconstitution, chaque flacon contient 47,6 mg/mL de téprotumumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20 (E432), tréhalose dihydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1941/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TEPEZZA 500 mg poudre à diluer
téprotumumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 500 mg de téprotumumab.
Après reconstitution, chaque flacon contient 47,6 mg/mL de téprotumumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20 (E432), tréhalose dihydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation du médicament dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1941/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

TEPEZZA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion téprotumumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que TEPEZZA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TEPEZZA
3. Comment TEPEZZA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TEPEZZA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TEPEZZA et dans quels cas est-il utilisé

TEPEZZA contient du téprotumumab, un type de protéine (anticorps monoclonal).

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère.

L'ophtalmopathie basedowienne est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) attaque les muscles et la graisse du pourtour des yeux. Une protéine appelée IGF-1R est présente dans les muscles et la graisse du pourtour des yeux. Chez les personnes atteintes d'ophtalmopathie basedowienne, le système immunitaire active l'IGF-1R, provoquant une inflammation et un gonflement qui peuvent pousser les yeux vers l'avant, les faisant gonfler. Cela peut également entraîner une vision double et, dans les cas sévères, des troubles visuels permanents.

La substance active de TEPEZZA, le téprotumumab, bloque la protéine IGF-1R, ce qui empêche le système immunitaire d'attaquer les tissus musculaires et graisseux autour des yeux et aide ainsi à réduire le gonflement, à soulager la pression autour des yeux et à améliorer les symptômes de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TEPEZZA

N'utilisez jamais TEPEZZA

- si vous êtes allergique au téprotumumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte (voir rubrique « Grossesse, allaitement et contraception »).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de vous faire administrer TEPEZZA.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser TEPEZZA si :

- vous avez des antécédents de problèmes auditifs ou vous utilisez des appareils auditifs
- vous êtes sensible aux bruits forts
- vous êtes atteint(e) de diabète ou de prédiabète
- vous avez une maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- vous êtes enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant
- vous fumez
- vous avez déjà eu une pression artérielle élevée

Vous devriez arrêter de fumer avant de débiter le traitement et votre médecin devra peut-être surveiller votre pression artérielle avant et pendant le traitement.

Votre médecin vous expliquera les bénéfices et les risques liés à TEPEZZA et vous remettra une « Brochure patient » pour vous aider à comprendre le risque de survenue de problèmes auditifs et la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement.

Réactions liées à la perfusion

Vous ferez l'objet d'une surveillance pendant la perfusion, puis pendant 90 minutes pour vérifier toute apparition d'une réaction à la perfusion. Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des symptômes d'une réaction liée à la perfusion, en particulier si celle-ci se produit après la période de surveillance. Les symptômes des réactions liées à la perfusion sont listés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Taux de sucre élevé dans le sang (hyperglycémie)

TEPEZZA peut entraîner une augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie), notamment si vous souffrez déjà de diabète ou de prédiabète (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera votre taux de sucre dans le sang avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci. Si votre taux de sucre dans le sang n'est pas bien contrôlé avec votre traitement antidiabétique actuel, veuillez en parler à votre médecin. Il est important de vous assurer que votre taux de sucre dans le sang est bien contrôlé avant de débiter le traitement par TEPEZZA.

Problèmes auditifs

TEPEZZA peut causer des problèmes d'audition, y compris une perte auditive sévère, qui peut être permanente. Les symptômes de problèmes auditifs sont listés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ». Si vous avez déjà des problèmes auditifs, vos symptômes peuvent s'aggraver pendant ou après le traitement. Contactez votre médecin dès que possible si vous remarquez un changement de votre audition à tout moment.

Vous devriez éviter d'être exposé(e) à des bruits forts pendant le traitement. Votre audition sera surveillée au moyen d'un test d'audition avant le début du traitement, pendant le traitement, et après le traitement.

Votre médecin décidera s'il est nécessaire d'effectuer des tests d'audition supplémentaires et surveillera votre audition pendant 6 mois après la fin du traitement. Si vous présentez une perte

auditive qui nécessite un traitement médical, qui affecte votre aptitude à effectuer les tâches du quotidien, ou qui s'aggrave, votre médecin pourra arrêter votre traitement par TEPEZZA.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

TEPEZZA peut aggraver une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) existante ; inflammation du côlon et du rectum, y compris la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Au cours du traitement, si vous remarquez des signes de poussée de votre MICI (voir rubrique 4), prévenez votre médecin ou demandez un avis médical dès que possible.

Enfants et adolescents

TEPEZZA n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et le bénéfice de ce médicament n'ont pas été établis dans ces populations de patients.

Autres médicaments et TEPEZZA

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments vendus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Il est important d'informer votre médecin si vous prenez des médicaments qui peuvent affecter votre audition, tels que :

- certains antibiotiques (par exemple les aminosides ou la vancomycine),
- médicaments à base de platine utilisés pour traiter le cancer,
- médicaments (diurétiques de l'anse) utilisés pour éliminer l'excès de liquide.

Leur utilisation avec TEPEZZA peut augmenter le risque de problèmes auditifs.

Grossesse, allaitement et contraception

Grossesse

Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

N'utilisez pas ce médicament si vous êtes enceinte. TEPEZZA peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.

Contraception

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser un moyen de contraception approprié pendant le traitement par TEPEZZA et pendant au moins 6 mois après la dernière administration du traitement.

Allaitement

N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel et le risque pour le nourrisson allaité est inconnu. Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourriez ressentir de la fatigue ou avoir des maux de tête au cours de votre traitement par TEPEZZA. Ceci pourrait affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous présentez ces symptômes.

TEPEZZA contient du polysorbate

Ce médicament contient 1,05 mg de polysorbate 20 pour 10,5 mL de volume. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment TEPEZZA est-il administré

Ce médicament est administré dans un établissement de soins sous la surveillance d'un professionnel de santé.

Vous recevrez huit perfusions administrées à raison d'une administration toutes les trois semaines. La dose de TEPEZZA dépend de votre poids.

Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera ce médicament par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une de vos veines). Votre médecin décidera de la durée de la perfusion.

Si on vous administre trop de TEPEZZA

TEPEZZA vous est administré par des professionnels de santé et il est peu probable que vous en receviez trop. Si cela se produit, votre médecin vous surveillera pour détecter des signes et symptômes éventuels d'effets indésirables et traitera ces symptômes si nécessaire.

Si une dose de TEPEZZA a été oubliée

Si une dose a été oubliée, contactez immédiatement votre médecin pour lui demander conseil et pour programmer un autre rendez-vous pour l'administration de TEPEZZA. Votre médecin déterminera quand vous devez recevoir votre prochaine dose.

Si vous arrêtez le traitement par TEPEZZA

N'arrêtez pas le traitement par TEPEZZA à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant ou après la perfusion :

Réactions liées à la perfusion (fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Vous pourriez présenter des symptômes tels que :

- difficulté à respirer ou douleur à la poitrine
- rougeur de la peau ou éruption cutanée
- frissons ou tremblements
- sensation de malaise (nausées)
- étourdissements
- battements rapides du cœur
- perte de conscience

Contactez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Taux de sucre très élevé dans le sang (hyperglycémie)

TEPEZZA peut causer un taux élevé de sucre dans le sang non contrôlé, en particulier si vous souffrez déjà de diabète ou de prédiabète. Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère ou rendez vous aux services des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez des signes d'hyperglycémie sévère, notamment :

- L'acidocétose diabétique (peu fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100), un trouble potentiellement mortel chez les personnes atteintes de diabète dans lequel un manque d'insuline entraîne une augmentation de la glycémie et des cétones. Les premiers symptômes incluent une sensation de soif intense et une envie d'uriner plus fréquente que d'ordinaire. Vous pouvez ressentir d'autres symptômes, tels que des nausées, des vomissements, une sensation de fatigue ou de confusion, des douleurs à l'estomac, une respiration plus rapide ou plus profonde et une haleine à odeur fruitée.
- L'état hyperglycémique hyperosmolaire (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles), un trouble sévère qui se produit lorsque le taux de sucre dans le sang devient extrêmement élevé pendant plusieurs jours ou semaines, entraînant une déshydratation sévère et une confusion.

Contactez un médecin dès que possible si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Problèmes auditifs

Vous pourriez présenter des symptômes tels que :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensation d'oreilles bouchées ou pression dans l'oreille (gêne de l'oreille)
- perte partielle ou totale d'audition
- tintements ou bourdonnements d'oreilles (acouphène)
- son de votre propre voix plus fort que d'habitude
- audition étouffée

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- tympan endommagé
- sensibilité accrue à certains sons

Aggravation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (peu fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Les symptômes sont notamment un nombre accru de selles molles avec des douleurs ou crampes d'estomac, ou la présence de sang dans les selles.

Voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions » pour plus d'informations.

Autres effets indésirables :

La plupart des effets indésirables suivants sont légers à modérés.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- contractures musculaires
- diarrhée
- perte des cheveux ou des poils
- sensation de fatigue extrême ou manque d'énergie

- sensation de malaise (nausées)
- mal de tête

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- peau sèche
- modification du goût
- COVID-19
- taux de sucre élevé dans le sang
- perte de poids
- diabète
- ongles fissurés, cassants ou se détachant du lit de l'ongle
- perte de sourcils ou de cils
- prédiabète
- coloration anormale des ongles
- absence de règles pendant un ou plusieurs cycles
- règles irrégulières
- règles abondantes
- règles plus légères
- douleur ou crampes pendant les règles

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- ongle incarné

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TEPEZZA

TEPEZZA sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou la clinique.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TEPEZZA

- La substance active est le téprotumumab.
- Chaque flacon contient 500 mg de téprotumumab.

Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20 (E432) et tréhalose dihydraté. Voir rubrique 2 « TEPEZZA contient du polysorbate ».

Comment se présente TEPEZZA et contenu de l'emballage extérieur

TEPEZZA se présente sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc contenant 500 mg de téprotumumab. La poudre est blanche à blanc cassé et conditionnée en flacon à usage unique. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road,
Dun Laoghaire
Dublin
A96 F2A8
Irlande

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tél: +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.
Tél.: +36 1 35 44 700

Danmark

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

Malte

Amgen S.r.l.
Italie
Tél: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tél.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tél: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tél: +372 586°09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

Amgen S.A.
Τél: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Τél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Τél: +385 (0)1 562 57 20

Irlande

Amgen Ireland Limited
Τél: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Τél: +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
Τél: +43 (0)1 50 217

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Τél: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Τél: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Τél: +46 (0)8 6951100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Posologie et mode d'administration

TEPEZZA doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Préparation du médicament avant administration

Étape 1 : calculer la dose (en mg) et déterminer le nombre de flacons nécessaires pour la dose de 10 ou 20 mg/kg en fonction du poids du patient. Chaque flacon de TEPEZZA contient 500 mg de téprotumumab.

Étape 2 : en utilisant une technique aseptique appropriée, reconstituer chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables. Veiller à ne pas verser directement le diluant sur la poudre lyophilisée, qui est agglomérée. Ne pas secouer mais faire tourner délicatement la solution dans le flacon jusqu'à ce que la poudre lyophilisée soit dissoute. La solution reconstituée a un volume total de 10,5 mL. Prélever 10,5 mL de solution reconstituée pour obtenir 500 mg. Après reconstitution, la concentration finale est de 47,6 mg/mL.

Étape 3 : la solution reconstituée doit être à nouveau diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant de procéder à la perfusion. Pour préparer la solution diluée, utiliser des poches pour perfusion de 100 mL pour une dose inférieure à 1 800 mg ou des poches pour perfusion de 250 mL pour une dose supérieure ou égale à 1 800 mg. Pour maintenir un volume constant dans la poche pour perfusion, utiliser une seringue et une aiguille stériles pour prélever le volume équivalant à la quantité de solution reconstituée qui doit être ajoutée dans la poche pour perfusion. Éliminer le volume prélevé de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Étape 4 : prélever le volume requis dans le(s) flacon(s) reconstitué(s) en fonction du poids du patient (en kg) et le transférer dans une poche de solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Retourner la poche délicatement pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer. En cas de conservation au réfrigérateur avant administration, laisser la solution diluée revenir à température ambiante avant de procéder à la perfusion. Des précautions doivent être prises pour garantir la stérilité de la solution préparée.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre le téprotumumab et les poches et kits pour administration intraveineuse en polyéthylène (PE), polychlorure de vinyle (PVC), polyuréthane (PUR) ou polyoléfine (PO).

Aspect de la solution reconstituée

Après la reconstitution, TEPEZZA se présente sous la forme d'une solution limpide à opalescente, quasiment incolore ou légèrement marron, exempte de particules. La solution reconstituée doit être inspectée pour vérifier l'absence de particules ou d'une coloration anormale préalablement à l'administration. La solution doit être éliminée si des particules ou une coloration anormale sont visibles.

Conservation de la solution pour perfusion reconstituée et diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon a été établie pendant 4 heures maximum à température ambiante (20 °C - 25 °C) ou pendant 48 heures maximum à une température de 2 °C à 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution diluée dans la poche pour perfusion a été établie pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C suivies de 24 heures à température ambiante (20 °C - 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient été effectuées dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. En cas de conservation au réfrigérateur avant administration, la solution diluée doit revenir à température ambiante avant de procéder à la perfusion.

Mode d'administration

- Ce médicament doit impérativement être administré par perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Avant la perfusion :
 - la poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables.
 - La solution reconstituée doit être à nouveau diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- TEPEZZA ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments en utilisant la même tubulure de perfusion.
- Pour les 2 premières perfusions, la solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse pendant une durée d'au moins 90 minutes. Si la tolérance est bonne, la durée minimale des perfusions ultérieures peut être réduite à 60 minutes.
- Si la perfusion en 60 minutes n'est pas bien tolérée, la durée minimale de 90 minutes doit être maintenue pour les perfusions ultérieures, le débit de perfusion doit être réduit et une prémédication est recommandée lors des perfusions ultérieures.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.