

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Teizeild 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg teplizumab.

Hvert hætteglas indeholder 2 mg teplizumab i 2 ml koncentrat (2 mg/2 ml).

Teplizumab er et monoklonalt antistof (humant IgG1 kappa) fremstillet i kinesiske hamsterovarieceller (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hætteglas indeholder 7,45 mg natrium og 0,10 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Teizeild er indiceret til at forsinke udviklingen af stadie 3 type 1-diabetes (T1D) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år og derover med stadie 2 T1D.

4.2 Dosering og administration

Teizeild bør administreres af en sundhedsperson med adgang til passende medicinske støtteforanstaltninger til håndtering af eventuelle alvorlige bivirkninger.

Laboratorieundersøgelse og vaccination før påbegyndelse af behandlingen

- Før behandlingen med Teizeild påbegyndes, bør der foretages en komplet blodtælling samt tages levertal.
- Brug af Teizeild bør ikke anvendes hos patienter med (se pkt. 4.4):
 - Lymfocytaltal mindre end $1,0 \times 10^9$ lymfocytter/l
 - Hæmoglobin mindre end 100 g/l
 - Trombocytaltal mindre end 100×10^9 trombocytter/l
 - Absolut neutrofilaltal mindre end $1,5 \times 10^9$ neutrofiler/l

- Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) over 2 gange den øvre normalgrænse (*upper limit of normal*, ULN) eller bilirubin over 1,5 gange ULN
 - Laboratoriefund eller klinisk dokumenteret akut infektion med Epstein-Barr virus (EBV) eller cytomegalovirus (CMV)
 - Aktiv alvorlig infektion eller kronisk aktiv infektion, bortset fra lokale hudinfektioner
- Alle alderssvarende vaccinationer bør administreres før behandling med Teizeild påbegyndes (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Præmedicinering

Der skal anvendes præmedicinering før infusion med Teizeild i de første 5 behandlingsdage med: (1) et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) eller paracetamol, (2) et antihistamin og (3) anvendelse af et antiemetikum kan overvejes (se pkt. 4.4). Yderligere doser af præmedicinering bør administreres, hvis det er nødvendigt.

Dosering

Teizeild skal administreres ved intravenøs infusion (over mindst 30 minutter), ved brug af en dosering baseret på legemsoverfladeareal, én gang dagligt i 14 sammenhængende dage, som følger:

- Dag 1: 65 mikrogram/m²
- Dag 2: 125 mikrogram/m²
- Dag 3: 250 mikrogram/m²
- Dag 4: 500 mikrogram/m²
- Dag 5 til og med dag 14: 1.030 mikrogram/m²

Glemte doser

Hvis en planlagt infusion med Teizeild glemmes, skal doseringen genoptages ved administrering af alle resterende doser på sammenhængende dage for at fuldføre 14-dages behandlingsforløbet.

Seponering af behandling

Midlertidig seponering af behandlingen kan være påkrævet i henhold til sværhedsgraden af laboratorieafvigelse. Baseret på klinisk vurdering, bør behandlingen pauseres hvis blodpladetal, neutrofilantal eller hæmoglobinniveau reduceres signifikant.

Dosisafbrydelse bør ikke overstige 3 dage. Dosering kan genoptages ved administrering af alle resterende doser på sammenhængende dage for at fuldføre 14-dages behandlingsforløbet (f.eks. hvis dosering glemmes på dag 4 og 5, kan dosering genstartes på dag 6 ved det doseringsniveau, der er angivet for dag 4).

Behandling skal seponeres permanent i tilfælde af:

- Forhøjede leverenzymmer (ALAT eller ASAT over 5 gange ULN) eller bilirubin over 3 gange ULN
- Vedvarende svær lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocytter/l i 1 uge eller længere)
- Klinisk relevant (lægens vurdering baseret på den enkelte patients data) fald i trombocytantal, neutrofilantal eller hæmoglobinniveau i 3 på hinanden følgende dage
- Der udvikles en alvorlig infektion

For yderligere information, se pkt. 4.4 og 4.8.

Særlige populationer

Ældre

Kliniske studier inkluderede ikke ældre patienter (i alderen 65 år og derover).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Legemsvægt

Dosering baseret på legemsoverfladeareal er påkrævet for at normalisere eksponeringen for Teizeild på tværs af legemsvægt (se Dosering og pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Teizeilds sikkerhed og virkning hos børn under 8 år er ikke klarlagt.

Administration

Teizeild skal administreres ved intravenøs infusion over mindst 30 minutter.

To doser må ikke administreres på den samme dag.

For instruktioner om forberedelse af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og i slutningen af indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Cytokinfrigivelsessyndrom

Der er blevet observeret cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) i kliniske studier hos patienter, der blev behandlet med teplizumab, under behandlingsperioden og til og med 28 dage efter den sidste administration (se pkt. 4.8). CRS-symptomer omfatter feber, kvalme, træthed, hovedpine, myalgi, artralgi, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT og forhøjet total-bilirubin. Disse symptomer forekom almindeligvis i løbet af de første 5 behandlingsdage (se pkt. 4.8).

For at reducere risikoen for CRS:

- antipyretika, antihistaminer og/eller antiemetika skal administreres før behandlingen (se pkt. 4.2).
- leverenzymen og bilirubin skal overvåges under behandlingen, hyppigere i løbet af den første uge. Behandlingen skal seponeres hos patienter, som udvikler ALAT og ASAT over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) eller bilirubin over 3 gange ULN.
- Symptomer på CRS skal behandles med antipyretika, antihistaminer og/eller antiemetika. Hvis der udvikles svær CRS, kan det overvejes at pausere doseringen midlertidigt i 1-2 dage (og de resterende doser skal administreres på sammenhængende dage for at fuldføre hele 14-dages behandlingsforløbet). Hvis CRS ikke forsvinder eller hvis CRS genopstår til trods for pausen, kan det være nødvendigt at seponere behandlingen.

Alvorlige infektioner

Der er forekommet bakterielle og virale infektioner hos patienter, der blev behandlet med Teizeild, herunder gastroenteritis, cellulitis, pneumoni, absces, sepsis (se pkt. 4.8). Teizeild bør ikke anvendes hos patienter med aktive alvorlige infektioner eller kroniske infektioner, bortset fra lokale hudinfektioner. Patienten skal overvåges for tegn og symptomer på infektion under og efter behandlingen. Hvis der opstår en alvorlig infektion, skal der gives passende behandling, og Teizeild skal seponeres.

Lymfopeni

75 % af patienterne, som blev behandlet med Teizeild i klinisk studier, udviklede lymfopeni. Hos de fleste patienter, der oplevede lymfopeni, begyndte lymfocytallet at bedres efter den femte behandlingsdag, og det vendte tilbage til værdierne, der sås før behandlingen, inden for to uger efter behandlingen var blevet afsluttet, uden dosisafbrydelse (se pkt. 4.8).

Antallet af hvide blodceller skal overvåges under behandlingsperioden. Hvis der udvikles langvarig svær lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l, som varer ved i mindst 1 uge) skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.8).

Overfølsomhedsreaktioner

Der er forekommet akutte overfølsomhedsreaktioner, herunder serumsyge, angioødem, urticaria, udslæt, opkastning og bronkospasme, hos patienter, der blev behandlet med Teizeild. Der er forekommet generaliseret hudreaktioner og anafylaksi hos mindst én patient (se pkt. 4.8). Hvis der opstår svære overfølsomhedsreaktioner, skal Teizeild seponeres, og behandling skal gives omgående.

Vaccinationer

Sikkerheden ved immunisering med levende, svækkede vacciner hos patienter, der blev behandlet med Teizeild, er ikke blevet undersøgt. Desuden kan Teizeild påvirke immunresponsen på vaccination og nedsætte vaccinenes virkning.

- Alle alderssvarende vaccinationer skal administreres før behandlingen med Teizeild påbegyndes (se pkt. 4.2).
- Vaccinationer med inaktiverede vacciner eller mRNA-vacciner bør ikke anvendes i 2 uger op til behandling, under behandlingen eller i op til 6 uger efter fuldførelse af behandling.
- Vaccinationer med levende, svækkede vacciner bør ikke anvendes i 8 uger før påbegyndelse af behandlingen, under behandlingen eller i op til 52 uger efter fuldførelse af behandling.

Overvågning af glucose

Blodglukose samt tegn og symptomer på hypoglykæmi eller hyperglykæmi bør overvåges, og diabetes bør håndteres i henhold til gældende retningslinjer.

Andre overvejelser

Patienter må ikke have type 2 diabetes (T2D) eller sekundær dysglykæmi relateret til en anden tilstand end T1D (f.eks. sekundær diabetes grundet lægemidler eller operation, monogen diabetes).

Uddannelses- og sikkerhedsrådgivningsværktøjer

Sundhedspersoner, der er involveret i håndteringen af patienter behandlet med Teizeild, skal være bekendt med de tilgængelige vejledninger vedrørende sikker brug af dette lægemiddel og informere patienterne om de potentielle risici, der er forbundet med brug af Teizeild.

- Vejledning om risikominimering til sundhedspersoner: Vejledning til sundhedspersoner.
- Vejledning om risikominimering til patienter: Vejledning til patienten – udleveres af sundhedspersonerne til patienterne

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Teizeild administreres intravenøst i 0,9 % natriumchloridopløsning (se pkt. 6.6).

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,10 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas, hvilket svarer til 0,05 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Teizeild skal administreres med forsigtighed til patienter, der samtidig får lægemidler, som er forbundet med betydelige leverafvigelse, cytopenier og andre immunmodulatorer.

Der kan forekomme cytokinfrigivelsessyndrom ledsaget af en let og forbigående stigning i IL-6-koncentrationer ved behandling med Teizeild.

Teizeild forventes ikke at have nogen relevante lægemiddelinteraktioner medieret af cytochrom P450.

Teizeild kan interferere med immunresponsen på vaccination (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med teplizumab og i 30 dage efter den sidste behandlingsdosis. Teizeild frarådes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af teplizumab til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Teizeild bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om teplizumab udskilles i human mælk. Toksikologiske data hos dyr tyder på, at teplizumab udskilles i mælk hos diegivende mus (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandlingen med Teizeild og i 30 dage efter den sidste behandlingsdosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for teplizumab vedrørende påvirkninger af fertilitet. Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket hos hun- og hanmus, der blev behandlet med et murint anti-CD3-surrogatantistof (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Teizeild påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret træthed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lymfopeni (75 %), leukopeni (58 %), neutropeni (37 %) og udslæt (36 %). De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var cytokinfrigivelsessyndrom (0,9 %). Andre alvorlige bivirkninger omfattede forhøjet alaninaminotransferase (0,2 %), forhøjet aspartataminotransferase (0,2 %), lymfopeni (0,2 %), neutropeni (0,2 %) og infektion (0,2 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der forekom hos patienter i den samlede sikkerhedsanalyse af kliniske studier og efter markedsføring, er vist i tabel 1 i henhold til MedDRA systemorganklasse anført efter hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			Infektioner ¹	Reaktivering af Epstein-Barr virus
Blod og lymfesystem	Lymfopeni, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, nedsat hæmoglobin	Eosinofili		
Immunsystemet		Cytokinfrigivelses-syndrom	Overfølsomhed ¹	
Nervesystemet	Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen	Opkastning, kvalme	Diarré, mavesmerter		
Lever og galdeveje	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase	Forhøjet bilirubin		
Hud og subkutane væv	Udslæt, kløe	Makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt, urticaria, hudafskalning		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, træthed	Kulderysterter		Smerter, sygdom

¹ Rapporteret som alvorlig – se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

I TN-10-studiet blev CRS rapporteret hos 2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.

I 7 kliniske studier udviklede sammenlagt 6 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, CRS. Hos 14 % af disse patienter blev CRS rapporteret som værende alvorlig (se pkt. 4.4). Der blev hyppigere observeret stigning i levertransaminaser hos patienter, der blev behandlet med Teizeild, som havde CRS.

Alvorlige infektioner

I TN-10-studiet blev alvorlige infektioner (cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, sårinfektion) rapporteret hos 9 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.

I 7 kliniske studier blev der sammenlagt rapporteret alvorlige infektioner hos 3,1 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, herunder gastroenteritis, cellulitis, pneumoni, absces, sepsis og infektiøs mononukleose.

Lymfopeni

I TN-10-studiet blev lymfopeni rapporteret hos 73 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild. Det gennemsnitlige lavpunkt i lymfocytaltallet indtraf på behandlingsdag 5, med efterfølgende bedring og tilbagevenden til *baseline* ved uge 6 (se pkt. 4.4).

I 7 kliniske studier forekom der sammenlagt svær lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l), der varede 1 uge eller længere, hos 2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, og 0,5 % af patienterne seponerede behandlingen permanent på grund af lymfopeni.

Udslæt og overfølsomhedsreaktioner

Der blev rapporteret overfølsomhedsreaktioner med Teizeild i TN-10-studiet. Der blev observeret serumsyge hos 2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.

I den samlede patientpopulation fra 7 kliniske studier:

- Der blev observeret anafylaksi (med hypoksi og bronkospasme) hos én patient, der blev behandlet med Teizeild, som blev indlagt på hospitalet.
- Der blev observeret angioødem (omkring øjnene og i ansigtet) hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.
- Der blev rapporteret perifert og generaliseret ødem hos 1,2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.
- Der blev observeret udslæt hos 36 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild. 0,3 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, fik et alvorligt udslæt.
- Der blev rapporteret urticaria hos 2,7 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild.
- Der blev rapporteret overfølsomhed hos 1 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild. Mindre end 0,1 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, fik en alvorlig overfølsomhedsreaktion.

Nedsat hæmoglobin og trombocytopeni

I 7 kliniske studier blev der rapporteret nedsat hæmoglobin hos 23 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, og der blev rapporteret trombocytopeni hos 17 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild; bedring indtraf inden for 2 til 4 behandlingsuger. I kliniske studier seponerede 1,2 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, behandlingen på grund af et hæmoglobin under 85 g/l (eller et fald på mere end 20 g/l til en værdi under 100 g/l) og 1 % seponerede Teizeild på grund af et trombocytaltal under 50×10^9 trombocytter/l.

Forhøjede leverenzzymer og bilirubin

Der blev observeret forhøjede leverenzzymer og bilirubin hos patienter, der blev behandlet med Teizeild, både i relation til CRS og hos patienter uden CRS. Ved laboratorieanalyser oplevede 7,8 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, en maksimal ALAT på mere end 3 gange ULN. For ASAT oplevede 5,3 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, en maksimal ASAT på mere end 3 gange ULN. De fleste tilfælde med forhøjede leverenzzymer var forbigående og forsvandt efter 1-2 ugers behandling.

Immunogenicitet

Den observerede forekomst af anti-lægemiddel-antistoffer (*anti-drug antibodies*, ADA) afhænger i høj grad af analysens sensitivitet og specificitet. Forskelle i analysemetoder udelukker meningsfulde sammenligninger af forekomsten af anti-lægemiddel-antistoffer i de nedenfor beskrevne studier med forekomsten af anti-lægemiddel-antistoffer i andre studier.

I det placebokontrollerede studie hos patienter i alderen 8 år og derover med stadie 2 T1D (TN-10-studiet) (se pkt. 5.1) udviklede ca. 57 % af patienterne, der blev behandlet med Teizeild, behandlingsinducerede anti-teplizumab-antistoffer, hvoraf 46 % udviklede neutraliserende antistoffer.

Baseret på de tilgængelige data kan der ikke drages nogen endelig konklusion om, hvilken indvirkning ADA har på Teizeilds farmakokinetik, farmakodynamik eller virkning.

Pædiatrisk population

Immunogenicitetsdata hos børn under 8 år er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring ved overdosering med Teizeild.

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med Teizeild. I tilfælde af overdosering bør patienten overvåges for ethvert tegn eller symptom på bivirkninger og alle nødvendige foranstaltninger bør iværksættes omgående. Der bør foretages et klinisk skøn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til behandling af diabetes, ATC-kode: A10XX01

Virkningsmekanisme

Teplizumab bindes til CD3 (et antigen på celleoverfladen, der er til stede på T-lymfocytter) og forsinker sygdomsprogression hos patienter med stadie 2 T1D. Mekanismen kan involvere delvis agonist-signalering, hvilket fører til deaktivering af autoreaktive CD8+ T-lymfocytter og reduceret immunmediert destruktion af beta-celler. Teplizumab fører til en stigning i antallet af CD8+ T-celler med tegn på udtømmning i perifert blod.

Farmakodynamisk virkning

Kliniske studier har vist, at teplizumab bindes til CD3-molekyler på overfladen af både CD4+ og CD8+ T-celler under behandlingen, med internalisering af teplizumab/CD3-komplekset fra overfladen af T-celler. Farmakodynamiske virkninger omfatter forbigående lymfopeni med en reduktion i cirkulerende T-celler med et lavpunkt på den 5. doseringsdag under et 14-dages behandlingsforløb med teplizumab (se pkt. 4.4). Teplizumabs sammenhæng mellem eksponering og respons samt tidsforløbet af det farmakodynamiske respons for sikkerheden og virkningen af teplizumab er ikke fuldstændigt beskrevet.

Targetteret patientpopulation

Teplizumab er indiceret til voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år og derover, som har en diagnose med stadie 2 T1D.

Stadie 2 T1D bekræftet ved:

- Mindst to positive pankreas ø-celle antistoffer
- Dysglykæmi uden manifest hyperglykæmi

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af teplizumab blev undersøgt i følgende kliniske studie:

TN-10-studiet

Et randomiseret, dobbeltblindet, hændelsesdrevet, placebokontrolleret studie hos 76 patienter i alderen 8 til 49 år med stadie 2 T1D. Stadie 2 T1D blev defineret ved at omfatte begge af følgende:

1. Mindst to af følgende pankreas ø-celle antistoffer:
 - Glutaminsyredecarboxylase 65 (GAD) autoantistoffer
 - Insulin autoantistoffer (IAA)
 - Insulinom-associeret antigen 2 autoantistof (IA-2A)
 - Zink-transporter 8 autoantistof (ZnT8)
 - Ø-celle autoantistof (ICA)
2. Dysglykæmi ved oral glucosetolerance-test

I dette studie blev patienterne randomiseret 1:1 til at få teplizumab eller placebo én gang dagligt ved intravenøs infusion i 14 dage. De 2 behandlingsgrupper var:

- Gruppe 1: Daglige intravenøse doser på 51 mikrogram/m², 103 mikrogram/m², 207 mikrogram/m² og 413 mikrogram/m² på henholdsvis studiedag 0 til 3, og 1 dosis på 826 mikrogram/m² på hver af studiedagene 4 til 13. Den samlede dosis for et 14-dages forløbet var ca. 9.034 mikrogram/m².
- Gruppe 2: Kun intravenøs placebo.

Patienterne i teplizumab-gruppen havde en samlet lægemiddeleksponering, der var sammenlignelig med den samlede lægemiddeleksponering, der blev opnået med den anbefalede samlede teplizumab-dosis (se pkt. 4.2). Det primære virkningsendepunkt i dette studie var tiden fra randomisering til udvikling af stadie 3 T1D-diagnose.

Baseline patientkarakteristika

I dette studie var 45 % kvinder og medianalderen var 14 år (72 % var < 18 år). Patienternes karakteristika er vist i tabel 2.

Tabel 2. Karakteristika ved *baseline* hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år og derover med stadie 2 T1D (TN-10-studiet)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Aldersgruppe		
≥ 18 år	34 %	19 %
< 18 år	66 %	81 %
Pædiatrisk aldersgruppe kvartiler		
8 til < 11 år	21 %	25 %
11 til < 14 år	27 %	31 %
14 til < 18 år	18 %	25 %
Glucose, mg/dl²		
median (min., maks.)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
OGTT 30 minutter, median (min., maks.)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
OGTT 60 minutter, median (min., maks.)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
OGTT 90 minutter, median (min., maks.)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
OGTT 120 minutter, median (min., maks.)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA1c, %		
median (min., maks.)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Både DR3 og DR4	25 %	22 %
Kun DR3	23 %	25 %
Kun DR4	36 %	44 %
Hverken DR3 eller DR4	11 %	9 %
Ikke analyseret	5 %	0
Positiv autoantistof-type		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Positiv autoantistof (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ *Intent to treat* (ITT)-population

² Glucose-data er arealet under tids-koncentrationskurven (AUC)-værdier fra den orale glucosetolerance-test.

Forkortelser: HbA1c = hæmoglobin A1c, SD = standardafvigelse, HLA = humant leukocyt-antigen, GAD65 = glutaminsyredecarboxylase 65 (GAD) autoantistof, IAA = insulin autoantistof, IA-2A = insulinom-associeret antigen 2 autoantistof, ZnT8 = zink-transporter 8 autoantistof, ICA = ø-celle autoantistof.

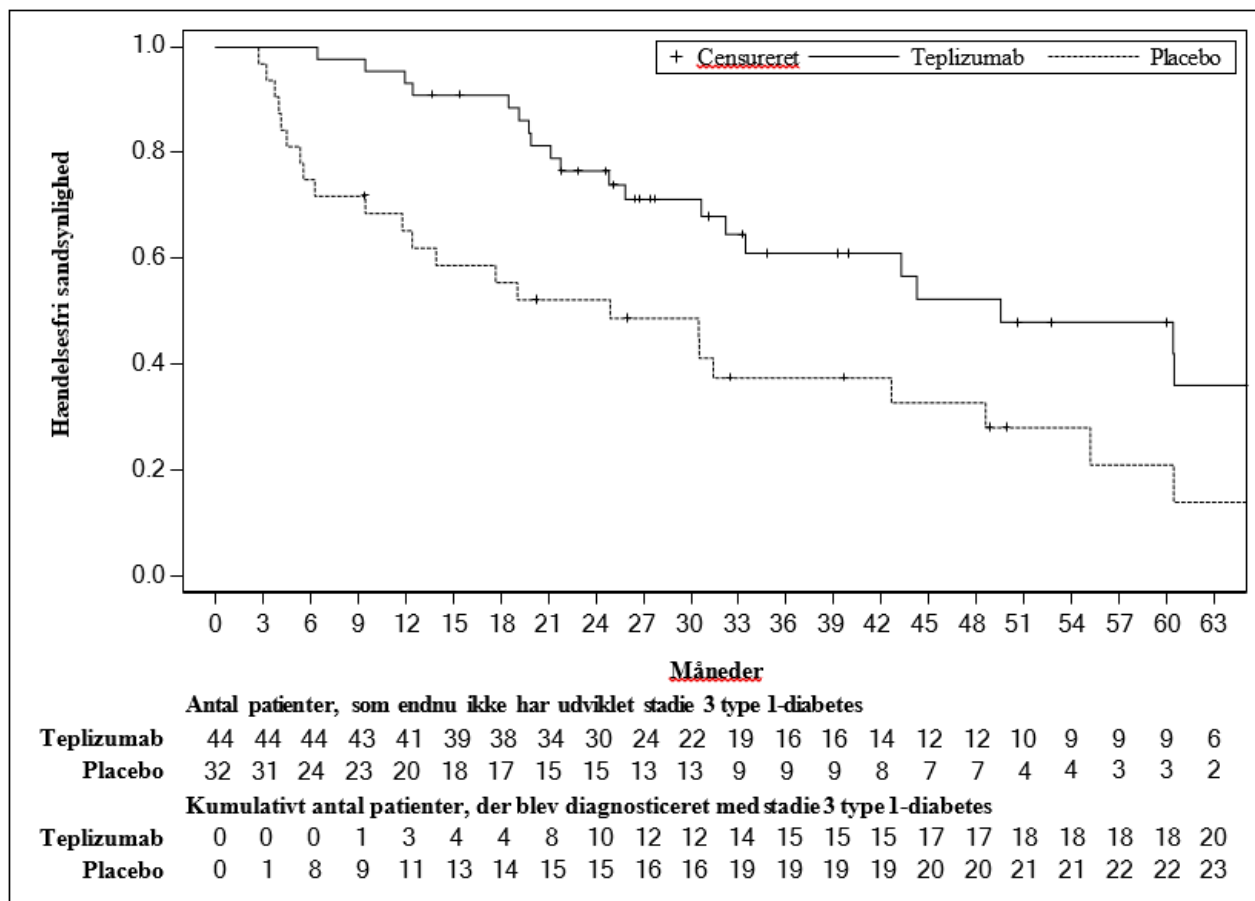
Virkningsresultater

I TN-10-studiet blev der diagnosticeret stadie 3 T1D hos 20 (45 %) af patienterne, der blev behandlet med teplizumab, og hos 23 (72 %) af patienterne, der blev behandlet med placebo. En Cox proportional *hazards*-model, stratificeret efter alder og status for oral glucosetolerance-test ved randomisering, viste, at mediantiden fra randomisering til diagnosticering med stadie 3 T1D var 50 måneder i teplizumab-gruppen og 25 måneder i placebogruppen, svarende til en forskel på 25 måneder. Med en median opfølgningstid på 51 måneder resulterede behandling med teplizumab i

en statistisk signifikant forsinkelse i udviklingen af stadie 3 T1D, *hazard ratio* 0,41 (95 % KI: 0,22 til 0,78; $p = 0,0066$) (figur 1).

TN-10-studiet var ikke designet til at vurdere, om der var forskelle i virkningen mellem undergrupper baseret på demografiske karakteristika eller sygdomskaracteristika ved *baseline*.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve af tid til diagnosticering af stadie 3 T1D hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år og derover med stadie 2 T1D efter behandlingsgruppe (TN-10-studiet)¹



¹ ITT-population

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Teizeild indeholdende teplizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af stadie 3 type 1-diabetes mellitus i henhold til den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Steady-state-koncentrationer af teplizumab forventes ikke at blive nået i løbet af 14-dages forløbet med teplizumab.

Absorption

Der er ingen information om absorption, da teplizumab administreres intravenøst.

Fordeling

Der er ikke blevet udført studier af proteinbinding, da teplizumab er et monoklonalt antistof.

Metabolisme

Teplizumab forventes at blive metaboliseret til små peptider via katabolske processer.

Elimination

Den angivelige eliminationshalveringstid af teplizumab er ca. 3 dage.

Særlige populationer

Alder

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i teplizumabs farmakokinetik baseret på alder (8 til 35 år).

Køn

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i teplizumabs farmakokinetik baseret på køn.

Race

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i teplizumabs farmakokinetik baseret på etniske grupper (hvide, asiater).

Legemsvægt

Dosering baseret på legemsoverfladeareal normaliserer eksponeringen for teplizumab på tværs af legemsvægt.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier til evaluering af teplizumabs farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier til evaluering af teplizumabs farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Teplizumabs farmakokinetik hos børn under 8 år er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier til vurdering af det teplizumabs genotoksiske, herunder mutagene, potentiale. Da teplizumab er et antistof, forventes det ikke at interagere direkte med DNA. Der er ikke udført langtidsstudier til vurdering af teplizumabs karcinogene potentiale. Baseret på vurdering af evidensgennemgang og den foreslået langsigtet immunmodulerende virkningsmekanisme, kan en meget lav potentiel risiko for carcinogenicitet ikke ekskluderes fuldstændig.

Udviklings- og reproduktionstoksicitet

Non-kliniske studier udført hos mus med et murint anti-CD3-surrogatantistof indikerer direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet og embryonal/føtal udvikling.

I et embryoføtal udviklingstoksicitetsstudie hos drægtige mus med subkutan injektion ved dosisniveauer på 0, 0,03, 0,3 eller 20 mg/kg på gestationsdag 6, 10 og 14 forekom der en stigning i post-implantationstab i 20 mg/kg-gruppen i forbindelse med maternel toksicitet.

I et præ- og postnatalt udviklingstoksicitetsstudie hos drægtige mus med administration hver 3. dag fra gestationsdag 6 til og med laktationsdag 19 ved doser på 0, 0,3, 3 eller 20 mg/kg blev der ikke observeret maternel toksicitet eller øget forekomst af post-implantationstab. Der blev observeret

reduktioner i T-celle populationer og stigning i B-celler, og en reduktion i det adaptive immunrespons mod *keyhole limpet-hemocyanin* (KLH), hos afkommet på postnataldag 35 og 84 ved 20 mg/dag. Surrogatantistoffet var til stede i serum hos afkommet i et niveau på under 1,5 % af det, der blev målt i serum hos moderdyret ved den høje dosis. Der blev observeret en tendens til nedsat fertilitet hos afkommet af hunner ved 20 mg/kg.

Fertilitet og reproduktionsevne var upåvirket hos hun- og hanmus, der fik et murint anti-CD3-surrogatantistof administreret subkutant ved doser på op til 20 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Teizeild må ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i den samme intravenøse linje.

Uforenelige materialer:

- intravenøse infusionsposer af ethylen-propylen-copolymer (EPC) og polypropylen (PP)
- Lysbeskyttede infusionssæt
- For Teizeild-doser < 68 mikrogram: polyethylen (PE) og polyolefin (PO)-blanding.

Dette lægemiddel skal klargøres og administreres som anvist i pkt. 4.2 og pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter fortynding

Intravenøse infusionsposer

Kemisk, fysisk og mikrobiel brugsstabilitet er blevet dokumenteret for 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er anvendelsen af andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og bør ikke være længere end 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Infusionssprøjte

Kemisk, fysisk og mikrobiel brugsstabilitet er blevet dokumenteret for 12 timer under kølige forhold (2 °C til 8 °C), efterfulgt af højst 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er anvendelsen af andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og bør ikke være længere end 12 timer under kølige forhold (2 °C til 8 °C), efterfulgt af højst 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevares stående.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Teizeild fås i et 2 ml type 1 hætteglas af borosilikatglas med en butylgummiprop og en aluminiumsforsøgling med et farvet *flip-off*-låg af polypropylen.

Pakningsstørrelser med 1, 10 eller 14 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring til intravenøs administration

- Teizeild skal fortyndes før brug. Dette kræver en to-trins fortyndingsproces.
- Hætteglasset skal inspiceres visuelt under klargøring af fortyndingen (opløsning skal være klar og farveløs). Teizeild må ikke anvendes, hvis der ses partikler eller misfarvning.
- Klargør ved brug af aseptisk teknik. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.
- Start infusionen umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes med det samme, skal den fortyndede opløsning til infusion opbevares (se pkt. 6.3).

Trin 1: Initial fortynding (1:10)

- Klargør 18 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i:
 - Et sterilt hætteglas
eller
 - En infusionspose af steril polyvinylchlorid (PVC) med di-(2-ethylhexyl)fthalat (DEHP)
eller
 - En steril sprøjte (polypropylen (PP), polycarbonat (PC) eller glas)
- Fjern låget fra hætteglasset – dette er starttidspunktet for klargøringen (se pkt. 6.3).

Baseret på doseringsbetingelserne udregnet efter legemsoverfladeareal (f.eks. > 1,94 m²) kan to (2) hætteglas med Teizeild være påkrævet fra dag 5 til og med dag 14.

I dette tilfælde skal det sikres, at den fulde dosis til hver enkelt dag findes i en (1) infusionspose eller sprøjte:

- Klargør to (2) fortyndede opløsninger
- Tilsæt det kumulative volumen af den beregnede dosis til én enkelt infusionspose eller sprøjte.
- Tag 2 ml Teizeild fra hætteglasset og tilsæt det langsomt til de 18 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland forsigtigt ved langsomt at slynge hætteglasset rundt eller vippe infusionsposen eller sprøjten frem og tilbage. Den endelige 20 ml fortyndede opløsning indeholder 100 mikrogram (mikrog)/ml teplizumab.
- Beregn patientens legemsoverfladeareal (f.eks. ved brug af Mosteller-formlen) før behandling.

- Brug patientens legemsoverfladeareal til beregning af dosis baseret på behandlingsdag (se pkt. 4.2).

$$\text{Dosis (x mikrog)} = \text{Dagligt doseringsniveau} \left(\frac{\text{x mikrog}}{\text{m}^2} \right) \times \text{legemsoverfladeareal (m}^2\text{)}$$

- Beregn volumen af 100 mikrog/ml Teizeild opløsning (klargjort i trin 1), der skal fortyndes yderligere i trin 2.

$$\text{Volumen af initial fortynding, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mikrog)}}{100}$$

Trin 2: Færdig fortynding

Der er to forskellige metoder til intravenøs administration af den færdige opløsning: infusionspose eller infusion via en sprøjtepumpe. Brug den passende beregning afhængigt af den valgte metode.

- Infusionspose til intravenøs administration:
 - Brug en passende størrelse sprøjte (f.eks. 5 ml) til at udtrække det volumen af fortyndet opløsning, der er påkrævet til den pågældende dags beregnede dosis fra 100 mikrog/ml opløsningen (se trin 1: Initial opløsning, 1:10).
 - Tilsæt langsomt indholdet af sprøjten indeholdende dosen til en infusionspose af PVC med DEHP indeholdende 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vip infusionsposen forsigtigt frem og tilbage for at sikre, at opløsningen blandes tilstrækkeligt. Ryst ikke opløsningen.
 - Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter. Hastigheden kan nedsættes afhængigt af patientens tolerabilitet.
- Sprøjte (PP, PC eller glas) til intravenøs infusion via en sprøjtepumpe [Koncentrationsinterval 15 mikrog/ml til 60 mikrog/ml]:
 - Beregn det maksimale volumen, der kan administreres for den beregnede dosis (baseret på behandlingsdag, dosis og patientens legemsoverfladeareal) ved brug af en minimuminfusionskoncentration på 15 mikrog/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (x mikrog)}}{\text{Minimuminfusionskoncentration 15 mikrog/ml}}$$

- Beregn det volumen af saltvand, der skal tilsættes infusionssprøjten:
 - a) Hvis det beregnede maksimalvolumen, der skal administreres, er ≤ 60 ml:

$$\text{Volumen}_{\text{Saltvand}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{Initial fortynding, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Hvis det beregnede maksimalvolumen, der skal administreres, overstiger 60 ml – det maksimale infusionsvolumen er begrænset til 60 ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Saltvand}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{Initial fortynding, 1:10}}(\text{ml})$$

- Udmål den rette mængde saltvand, og overfør det til infusionssprøjten.
- Anvend en sprøjte af passende størrelse (f.eks. 5 ml) til at udtrække det volumen af fortyndet Teizeild opløsning, der er beregnet ovenfor (se volumen af initial fortynding, 1:10), og tilsæt det til infusionssprøjten.

- Vip infusionssprøjten forsigtigt frem og tilbage for at sikre, at opløsningen blandes tilstrækkeligt. Ryst ikke sprøjten.
- Tilslut infusionssprøjten til en sprøjtepumpe. Sprøjtepumpen skal kunne understøtte hastigheder helt ned til 1 ml/time.
- Kør infusionen gennem sprøjtepumpen – **sprøjten må ikke trykkes ned manuelt**. Beregn infusionshastigheden (for at sikre en varighed på mindst 30 minutter). Den maksimale infusionshastighed er 2 ml/min (maksimalt 120 ml/time). Den faktiske hastighed vil variere afhængigt af infusionsvolumenet, som vist nedenfor.

$$\text{Infusionshastighed (ml/minut)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ minutter}}$$

- Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter. Hastigheden kan nedsættes afhængigt af patientens tolerabilitet.

Disse trin kan følges, hvis der anvendes et sterilt hætteglas (af glas) til klargøring af fortyndingen i steder for en sprøjte (til intravenøs infusion via sprøjtepumpe). Overfyldning skal tages i betragtning som en del af beregningerne.

Bortskaffelse

Den ubrugte, resterende mængde af fortyndet Teizeild-opløsning i PVC med DEHP infusionspose, sprøjte eller sterilt hætteglas bør bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/25/1998/001
EU/1/25/1998/002
EU/1/25/1998/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Teizeild i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den kompetente nationale myndighed.

Uddannelsesprogrammet har til formål at give information om de risici, der er forbundet med anvendelsen af Teizeild, samt hvordan disse kan håndteres.

I hver medlemsstat, hvor Teizeild markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og anvende Teizeild, har adgang til/får udleveret følgende uddannelses-/sikkerhedsinformationsmateriale, som skal formidles gennem professionelle organer:

- Vejledning om risikominimering til sundhedspersoner: Vejledning til sundhedspersoner
- Vejledning om risikominimering til patienter: Vejledning til patienten

Vejledning til sundhedspersoner

Formålet er at sikre (ved ordination eller påbegyndelse af behandlingen med Teizeild) en dialog mellem den ordinerende/behandlende sundhedsperson og patienten/værgen i forhold til specifik information og vigtige anbefalinger vedrørende behandlingen med teplizumab. Dette vedrører følgende sikkerhedsrisici:

- Cytokinfrigivelsessyndrom,
- Lymfopeni,
- Svære infektioner.

Vejledningen til sundhedspersoner indeholder følgende nøgleelementer:

- Information om kravene til præmedicinering af patienter samt om overvågning af komplet blodtælling, leverenzymmer før, under og efter behandlingen,
- Vejledning om vaccination før eller efter behandlingen

Vejledning til patienten

Formålet med denne vejledning til patienter, der får behandling med teplizumab, og deres værges er at blive bekendt med de risici, der er forbundet med brugen af teplizumab, og blive i stand til at genkende tegnene og symptomerne, der indikerer disse risici.

Vejledningen til patienten vil blive udleveret af sundhedspersonen til patienten/værgen på tidspunktet for påbegyndelse af behandlingen (patienten skal gemme vejledningen og vise den til andre sundhedspersoner, som er involveret i deres behandling). Sundhedspersonerne kan downloade denne vejledning til patienten i lande, hvor den er tilgængelig. Vejledningen til patienten hjælper patienten med at identificere følgende sikkerhedsrisici:

- Cytokinfrigivelsessyndrom,
- Lymfopeni,
- Svære infektioner.

Vejledningen til patienten indeholder følgende nøgleelementer:

- Information, der oplyser patienten om tegn/symptomer, der kan være indikation på disse risici, og omgående at fortælle det til deres læge eller sygeplejerske, hvis de opstår,
- Vejledning om vaccination før eller efter behandlingen,
- Anbefaling til patienten/værgen om at læse indlægssedlen omhyggeligt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Teizeild 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
teplizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 2 mg teplizumab i 2 ml koncentrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphat, polysorbat 80 (E 433), natriumchlorid, vand til injektionsvæsker. [Se indlægssedlen for yderligere information.](#)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas, 2 mg/2 ml

10 hætteglas, 2 mg/2 ml

14 hætteglas, 2 mg/2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug.

Intravenøs anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

[\[QR kode der skal inkluderes\]](#)

teizeild.info.sanofi

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Se indlægssedlen for oplysninger om holdbarhed efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
Opbevares stående.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1998/001 1 hætteglas
EU/1/25/1998/002 10 hætteglas
EU/1/25/1998/003 14 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Teizeild 1 mg/ml sterilt koncentrat
teplizumab
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 mg/2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Teizeild 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning teplizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Teizeild
3. Sådan får du Teizeild
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Teizeild er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof teplizumab. Teplizumab er et 'monoklonalt antistof', en type protein der er beregnet til at genkende og binde sig til et mål-antigen.

Teizeild anvendes til voksne og børn i alderen 8 år og derover, som har stadie 2 type 1-diabetes (T1D). Det anvendes for at forsinke indtræden af stadie 3 T1D hos disse patienter

Type 1-diabetes (T1D) er en autoimmun tilstand. Sygdommen opstår, når kroppens eget immunsystem (kroppens naturlige forsvarsmekanisme) angriber cellerne i bugspytkirtlen (kaldes for beta-celler), som producerer insulin (et hormon, der kontrollerer mængden af glucose (sukker) i blodet). Over tid, leder dette til en komplet mangel på insulin i kroppen.

T1D udvikles i tre stadier. Ved stadie 1 T1D forbliver dine blodsukkerniveauer normale og du har ingen symptomer. Ved stadie 2 T1D begynder dine blodsukkerniveauer at stige og bliver unormale. Ved stadie 3 T1D kan din krop ikke producere nok insulin af sig selv for at kontrollere blodsukkeret og du skal have behandling med insulin for at håndtere tilstanden.

Før du starter behandlingen med Teizeild, vil din læge bekræfte, at du har stadie 2 T1D ved at sikre, at du er testet positiv for 2 eller flere autoantistoffer (en type af protein, dannet af immunsystemet, som indikerer den autoimmune destruktion af beta-cellerne i bugspytkirtlen) og har unormale blodsukkerniveauer uden vedholdende høje blodsukkerniveauer (tydeligt forhøjet blodsukker).

Det aktive stof i Teizeild, teplizumab, binder til et aktiverende molekyle på overfladen af T-cellerne (en type af hvide blodceller) kendt som CD3. Ved at binde til CD3, inaktiverer teplizumab T-cellerne, der angriber og ødelægger beta-cellerne, som hjælper med at bevare beta-cellernes funktion og forsinke forværringen af T1D.

Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvordan Teizeild virker, eller om behandlingen med Teizeild.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Teizeild

Du må ikke få Teizeild

- hvis du er allergisk over for teplizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Teizeild (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet om din(e) helbredstilstand/sygdomme, før du får Teizeild, herunder hvis du:

- har en alvorlig infektion – eller en infektion, der ikke forsvinder eller bliver ved med at vende tilbage.
- for nylig har fået eller planlægger at få en vaccine. Teizeild kan påvirke, hvor godt en vaccine virker. Fortæl lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, at du får behandling med Teizeild, før du får en vaccine. Afhængigt af typen af vaccine vil lægen fortælle dig, hvornår det er sikkert for dig at få en vaccine før og efter behandlingen med Teizeild.

Efter du får Teizeild

Fortæl straks din læge eller sygeplejerske hvis du får et eller flere af følgende:

- Feber, kvalme, træthed, hovedpine, muskelsmerter (myalgi), ledsmerter (artragi) eller forhøjede leverenzymen i dit blod, som kan være tegn og symptomer af en alvorlig tilstand kendt som cytokinfrigivelsessyndrom (se punkt 4 "Bivirkninger").
- Feber, kulderystelser, træthed, kvalme, opkastning, hoste, åndenød, brystsmerte, hævede lymfeknuder eller smertefulde, hævede lymfe der føles varm (byld). Dette kan være tegn på en infektion (se punkt 4 "Bivirkninger").
- Nældefeber, udslæt, led- smerter eller hævelse, kløe, svimmelhed, pibende lyd, vejrtrækningsbesvær eller hævelse af din tunge og læber. Dette kan være symptomer på en allergisk reaktion (se punkt 4 "Bivirkninger").

Teizeild kan reducere dit lymfocytaltal, en type af hvide blodceller, som hjælper med at bekæmpe infektioner (se punkt 4 "Bivirkninger").

Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion og dine blodtal, før du påbegynder behandlingen og under behandlingen med Teizeild.

Vejledning til patienten

Din læge vil udlevere en patientvejledning, der inkluderer information om mulige bivirkninger, deres symptomer og instruktioner på hvad du skal gøre, hvis de opstår. Læs den omhyggeligt og spørg lægen til råds, hvis du har nogle spørgsmål til din behandling.

Børn

Teizeilds sikkerhed og virkning hos børn under 8 år er ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Teizeild

Fortæl det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Teizeild kan skade dit ufødte barn.

- Teizeild bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention (svangerskabsforebyggelse).

Fortæl det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det vides ikke, om Teizeild udskilles i modermælken, og om det kan skade dit barn.

- Det anbefales at stoppe amning under behandlingen med Teizeild og i 30 dage efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Teizeild har minimal påvirkning på din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du føler dig træt (udmattelse) (se punkt 4 ”Bivirkninger”), må du imidlertid ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du har drøftet det med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Teizeild indeholder natrium og polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,10 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas, hvilket svarer til 0,05 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Teizeild

Du vil få Teizeild af en sundhedsperson med adgang til passende lægelig behandling, der påkræves, for at håndtere alvorlige bivirkninger. Teizeild gives som en infusion (drop) ind i en vene (intravenøst (i.v.)).

Din læge vil fastslå din dosis af Teizeild baseret på dit kropsoverfladeareal, som er en måde, at måle det totale areal af din hud.

Hvor ofte får du Teizeild

Du vil få infusionen én gang dagligt i 14 dage. Hver infusion vil vare mindst 30 minutter.

I de første 5 behandlingsdage vil lægen eller sygeplejersken give dig andre lægemidler, som skal tages gennem munden, for at reducere risikoen for at udvikle cytokinfrigivelsessyndrom.

Disse lægemidler omfatter:

- ibuprofen eller naproxen – eller andre lægemidler mod feber, såsom paracetamol
- et antihistamin – et lægemiddel, der anvendes til behandling af allergier
- et lægemiddel mod kvalme.

Hvis du har fået for meget Teizeild

Hvis du har fået for meget Teizeild, vil lægen behandle og overvåge eventuelle bivirkninger, du kan få.

Hvis du har glemt at få en infusion med Teizeild

Hvis du glemmer en planlagt infusion, vil lægen eller sygeplejersken fortsætte din behandling på den næste planlagte dag. Du vil ikke få 2 infusioner på den samme dag.

Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under og efter behandlingen med Teizeild, vil lægen eller sygeplejersken kontrollere, om du får alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, og give dig behandling, hvis det er nødvendigt.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Fald i antallet af lymfocytter (en type hvide blodceller), som måles i blodprøver.

- Dette kan forekomme efter den første dosis.
- Dette kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektioner.
- Længerevarende og mere udtalte fald i lymfocytter, kan gøre dig mere modtagelig for infektioner (se punkt 2 ”Det skal du vide, før du begynder at få Teizeild”)
- Dit lymfocytantal vil begynde at vende tilbage til det normale efter den femte dosis af Teizeild.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

Tegnene og symptomerne kan indtræde i løbet af de første 5 dage af behandlingen og kan omfatte:

- feber
- træthed
- muskel- og ledsmerter
- kvalme
- hovedpine
- forhøjede leverenzymmer og bilirubin (et nedbrydningsprodukt af røde blodceller) i blodet.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Infektioner med symptomer som feber, kulderystelser, træthed, kvalme, opkastning, hoste, åndenød, brystsmerte, hævede lymfeknuder eller smertefuld, hævede lymfe der føles varm (byld)
- Overfølsomhed med symptomer som nældefeber, udslæt, led- smerter eller hævelse, kløe, svimmelhed, hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller hævelse af din tunge og læber

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat antal blodplader, komponenter der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- Nedsat antal af neutrofiler, en type af hvide blodceller (neutropeni)
- Nedsat antal af hvide blodceller (leukopeni)
- Nedsat hæmoglobin (proteinet i røde blodceller, der bærer oxygen rundt i kroppen)
- Hovedpine
- Opkastning
- Kvalme
- Stigning i leverenzym-niveauet
- Udslæt
- Kløe (pruritus)
- Feber (pyreksi)
- Træthed (udmattelse)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Stigning i niveauer af eosinofil, en type af hvide blodceller (eosinofili)
- Diarré
- Mavesmerter
- Stigning i bilirubin-niveauet
- Hudkløe
- Røde, kløende og hævede knopper (nældefeber)
- Hudafskalning
- Kulderystelser

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Genaktivering af kysseysge (mononukleose, Epstein-Barr virus)
- Smerter
- Sygdom

Lægen eller sygeplejersken kan midlertidigt afbryde eller stoppe behandlingen, hvis du får leverproblemer, har en alvorlig infektion eller hvis blodtallene forbliver for lave.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for at opbevare dette lægemiddel og bortskaffe eventuelt ubrugt produkt korrekt. Følgende information er tilsigtet sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Hætteglassene må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevares stående.

Efter fortynding

Intravenøse infusionsposer

Kemisk, fysisk og mikrobiel brugsstabilitet er blevet dokumenteret for 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er anvendelsen af andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og bør ikke være længere end 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Infusionssprøjte

Kemisk, fysisk og mikrobiel brugsstabilitet er blevet dokumenteret for 12 timer under kølige forhold (2 °C til 8 °C), efterfulgt af højst 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er anvendelsen af andre opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og bør ikke være længere end 12 timer under kølige forhold (2 °C til 8 °C), efterfulgt af højst 6 timer ved en stuetemperatur (15 °C til 25 °C).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Teizeild indeholder:

- Aktivt stof: teplizumab
- Et hætteglas indeholder 2 mg teplizumab
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): dinatriumhydrogenphosphat, natriumdihydrogenphosphat, polysorbat 80 (E 433), natriumchlorid og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Teizeild indeholder natrium og polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Teizeild er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (1 mg/ml). Det er en klar, farveløs opløsning. Teizeild leveres i en æske indeholdende 1, 10 eller 14 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Klargøring til intravenøs administration

- Teizeild skal fortyndes før brug. Dette kræver en to-trins fortyndingsproces.
- Hætteglasset skal inspiceres visuelt under klargøring af fortyndingen (opløsningen skal være klar og farveløs). Må ikke anvendes, hvis der ses partikler eller misfarvning.
- Klargør ved brug af aseptisk teknik. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

- Start infusionen umiddelbart efter fortyndingen. Hvis det ikke anvendes med det samme, skal den fortyndede opløsning til infusion opbevares (se indlægssedlen, pkt. ”Opbevaring”).

Trin 1: Initial fortynding (1:10)

- Klargør 18 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i:
 - Et sterilt hætteglas
 - eller
 - En infusionspose af steril polyvinylchlorid (PVC) med di-(2-ethylhexyl)ftalat (DEHP)
 - eller
 - En steril sprøjte (polypropylen (PP), polycarbonat (PC) eller glas)
- Fjern låget fra hætteglasset – dette er starttidspunktet for klargøringen.

Baseret på doseringsbetingelserne udregnet efter legemsoverfladeareal (f.eks. > 1,94 m²) kan to (2) hætteglas med Teizeild være påkrævet fra dag 5 til og med dag 14.

I dette tilfælde skal det sikres, at den fulde dosis til hver enkelt dag findes i en (1) infusionspose eller sprøjte:

- Klargør to (2) fortyndede opløsninger
- Tilsæt det kumulative volumen af den beregnede dosis til én enkelt infusionspose eller sprøjte.
- Tag 2 ml Teizeild fra hætteglasset og tilsæt det langsomt til de 18 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland forsigtigt ved langsomt at svinge hætteglasset rundt eller vippe infusionsposen eller sprøjten frem og tilbage. Den endelige 20 ml fortyndede opløsning indeholder 100 mikrogram (mikrog)/ml teplizumab.
- Beregn patientens legemsoverfladeareal ved brug af Mosteller-formlen før behandling.
- Brug patientens legemsoverfladeareal til beregning af dosis baseret på behandlingsdag (se pkt. 4.2).

$$\text{Dosis (x mikrog)} = \text{Dagligt doseringsniveau} \left(\frac{\text{x mikrog}}{\text{m}^2} \right) \times \text{legemsoverfladeareal (m}^2\text{)}$$

- Beregn volumen af 100 mikrog/ml Teizeild opløsning (klargjort i trin 1), der skal fortyndes yderligere i trin 2.

$$\text{Volumen af initial fortynding, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mikrog)}}{100}$$

Trin 2: Færdig fortynding

Der er to forskellige metoder til intravenøs administration af den færdige opløsning: infusionspose eller infusion via en sprøjtepumpe. Brug den passende beregning afhængigt af den valgte metode.

- Infusionspose til i.v. administration:
 - Brug en passende størrelse sprøjte (f.eks. 5 ml) til at udtrække det volumen af fortynding, der er påkrævet til den pågældende dags beregnede dosis fra 100 mikrog/ml opløsningen (se trin 1: Initial opløsning, 1:10).
 - Tilsæt langsomt indholdet af sprøjten indeholdende dosen til en infusionspose af PVC med DEHP indeholdende 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske,

- opløsning. Vip infusionsposen forsigtigt frem og tilbage for at sikre, at opløsningen blandes tilstrækkeligt. Ryst ikke opløsningen.
- Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter. Hastigheden kan nedsættes afhængigt af patientens tolerabilitet.
- Sprøjte (PP, PC eller glas) til intravenøs infusion via en sprøjtepumpe [Koncentrationsinterval 15 mikrog/ml til 60 mikrog/ml]:
 - Beregn det maksimale volumen, der kan administreres for den beregnede dosis (baseret på behandlingsdag, dosis og patientens legemsoverfladeareal) ved brug af en minimuminfusionskoncentration på 15 mikrog/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (x mikrog)}}{\text{Minimuminfusionskoncentration 15 mikrog/ml}}$$

- Beregn det volumen af saltvand, der skal tilsættes infusionssprøjten:
 - a) Hvis det beregnede maksimalvolumen, der skal administreres, er ≤ 60 ml:

$$\text{Volumen}_{\text{Saltvand}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{Initial fortynding, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Hvis det beregnede maksimalvolumen, der skal administreres, overstiger 60 ml – det maksimale infusionsvolumen er begrænset til 60 ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Saltvand}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{Initial fortynding, 1:10}}(\text{ml})$$
- Udmål den rette mængde saltvand, og overfør det til infusionssprøjten.
- Anvend en sprøjte af passende størrelse (f.eks. 5 ml) til at udtrække det volumen af fortyndet Teizeid opløsning, der er beregnet ovenfor (se volumen af initial fortynding, 1:10), og tilsæt det til infusionssprøjten.
- Vip infusionssprøjten forsigtigt frem og tilbage for at sikre, at opløsningen blandes tilstrækkeligt. Ryst ikke sprøjten.
- Tilslut infusionssprøjten til en sprøjtepumpe. Sprøjtepumpen skal kunne understøtte hastigheder helt ned til 1 ml/time.
- Kør infusionen gennem sprøjtepumpen – **sprøjten må ikke trykkes ned manuelt**. Beregn infusionshastigheden (for at sikre en varighed på mindst 30 minutter). Den maksimale infusionshastighed er 2 ml/min (maksimalt 120 ml/time). Den faktiske hastighed vil variere afhængigt af infusionsvolumenet, som vist nedenfor.

$$\text{Infusionshastighed (ml/minut)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ minutter}}$$

- Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter. Hastigheden kan nedsættes afhængigt af patientens tolerabilitet.

Disse trin kan følges, hvis der anvendes et sterilt hætteglas (af glas) til klargøring af fortyndingen i stedet for en sprøjte (til intravenøs infusion via sprøjtepumpe). Overfyldning skal tages i betragtning som en del af beregningerne.

Bortskaffelse

Den ubrugte, resterende mængde af fortyndet Teizeild-opløsning i PVC med DEHP infusionspose, sprøjte eller sterilt hætteglas bør bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.