

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Teplizumab.

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Teplizumab in 2 ml Konzentrat (2 mg/2 ml).

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg Teplizumab in 0,5 ml Konzentrat (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab ist ein monoklonaler Antikörper (humanisiertes IgG1-Kappa), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Teplizumab enthält 7,45 mg Natrium und 0,10 mg Polysorbat 80.

Jede Durchstechflasche mit 0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Teplizumab enthält 1,86 mg Natrium und 0,025 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Teizeild ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Teizeild sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können.

Laboruntersuchungen und Impfungen vor Beginn der Behandlung

- Vor Beginn der Behandlung mit Teizeild sollten ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden.
- Die Anwendung von Teizeild ist nicht empfohlen bei Patienten mit (siehe Abschnitt 4.4.):
 - Lymphozytenzahl geringer als $1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l

- Hämoglobin unter 100 g/l
 - Thrombozytenzahl geringer als 100×10^9 Thrombozyten/l
 - Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l
 - Erhöhten Alanin-Aminotransferase(ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase(AST)-Werten um mehr als das 2-Fache der Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) oder erhöhten Bilirubinwerten um mehr als das 1,5-Fache des ULN
 - Laborbefund oder klinischem Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)
 - Aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronisch aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen
- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Teizeild verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 für eine detaillierte Anleitung).

Prämedikation

Die Prämedikation sollte jeweils vor der Teizeild-Infusion an den ersten 5 Tagen der Behandlung erfolgen mit folgenden Arzneimitteln: (1) einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) oder Paracetamol, (2) einem Antihistaminikum und (3) gegebenenfalls einem Antiemetikum (siehe Abschnitt 4.4). Bei Bedarf sollten zusätzliche Dosen der Prämedikation verabreicht werden.

Dosierung

Teizeild sollte mittels intravenöser Infusion (über mindestens 30 Minuten) mit einer auf der Körperoberfläche (KOF) basierenden Dosierung einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen wie folgt verabreicht werden:

- Tag 1: 65 Mikrogramm/m²
- Tag 2: 125 Mikrogramm/m²
- Tag 3: 250 Mikrogramm/m²
- Tag 4: 500 Mikrogramm/m²
- Tag 5 bis 14: 1030 Mikrogramm/m²

Versäumte Dosis/Dosen

Wenn eine geplante Teizeild-Infusion versäumt wird, sollte die Behandlung fortgesetzt werden, indem alle verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen.

Unterbrechung der Behandlung

Je nach Schweregrad der Laborwertabweichungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Basierend auf der klinischen Beurteilung sollte die Behandlung pausiert werden, wenn die Thrombozytenzahl, die Neutrophilenzahl oder der Hämoglobinwert signifikant abfallen.

Die Unterbrechung der Behandlung sollte 3 Tage nicht überschreiten. Die Verabreichung kann durch Gabe aller verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen (z. B. wenn Dosierungen an Tag 4 und 5 ausgelassen

werden, kann die Behandlung an Tag 6 mit der für Tag 4 vorgesehenen Dosierung wieder aufgenommen werden).

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:

- Erhöhten Leberenzymwerten (ALT- oder AST-Werte um mehr als das 5-Fache des ULN) oder Bilirubinwerten um mehr als das 3-Fache des ULN
- Anhaltender schwerer Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Lymphozyten/l, die 1 Woche oder länger andauert)
- Klinisch relevanter (Entscheidung des Arztes auf Basis der individuellen Patientendaten) Verringerung der Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl oder des Hämoglobinwerts über 3 aufeinanderfolgende Tage
- Entwicklung einer schwerwiegenden Infektion

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

An den klinischen Studien nahmen keine älteren Patienten (65 Jahre und älter) teil.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Eine auf der KOF basierte Dosierung ist erforderlich, um die Teizeild-Exposition in Abhängigkeit vom Körpergewicht zu normalisieren (siehe Dosierung und Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teizeild bei Kindern unter 8 Jahren sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Teizeild sollte als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Zwei Dosen sollten nicht am selben Tag verabreicht werden.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* [CRS]) wurde in klinischen Studien bei mit Teplizumab behandelten Patienten während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). CRS-Symptome umfassten Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, erhöhte ALT-, erhöhte AST- und erhöhte Gesamtbilirubinwerte. Diese Symptome traten typischerweise während der ersten 5 Tage der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Abmilderung eines CRS:

- Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika sollten vor der Behandlung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Leberenzym- und Bilirubinwerte sollten während der Behandlung überwacht werden, in der ersten Woche häufiger. Die Behandlung sollte bei Patienten abgebrochen werden, deren ALT- oder AST-Werte sich um mehr als das 5-Fache des ULN oder deren Bilirubinwerte sich um mehr als das 3-Fache des ULN erhöhen.
- Die Symptome eines CRS sollten mit Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika behandelt werden. Wenn sich ein schweres CRS entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung für 1-2 Tage in Betracht gezogen werden (und die verbleibenden Dosen sollten danach an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, um den gesamten 14-Tage-Zyklus zu vervollständigen). Wenn sich das CRS nicht bessert oder wenn das CRS trotz der Unterbrechung erneut auftritt, kann ein Abbruch der Behandlung gerechtfertigt sein.

Schwerwiegende Infektionen

Bakterielle und virale Infektionen sind bei mit Teizeild behandelten Patienten aufgetreten, einschließlich Gastroenteritis, Zellulitis, Pneumonie, Abszess und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Teizeild wird bei Patienten mit aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronischen Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen nicht empfohlen. Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Falls sich eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte eine angemessene Behandlung erfolgen und die Behandlung mit Teizeild sollte abgebrochen werden.

Lymphopenie

In klinischen Studien entwickelten 75 % der mit Teizeild behandelten Patienten eine Lymphopenie. Bei den meisten Patienten, bei denen eine Lymphopenie auftrat, begannen sich die Lymphozytenwerte nach dem fünften Behandlungstag zu erholen und gingen innerhalb von zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung und ohne Dosisunterbrechung wieder auf die Werte von vor der Behandlung zurück (siehe Abschnitt 4.8).

Die Leukozytenzahl sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Wenn sich eine anhaltende schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l, die 1 Woche oder länger andauert) entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Serumkrankheit, Angioödem, Urtikaria, Ausschlag, Erbrechen und Bronchospasmus, traten bei mit Teizeild behandelten Patienten auf. Generalisierte Hautreaktionen und Anaphylaxie sind bei mindestens einem Patienten aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sollten diese unverzüglich behandelt werden und die Behandlung mit Teizeild sollte abgebrochen werden.

Impfungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Teizeild behandelten Patienten wurde nicht untersucht. Weiterhin kann Teizeild die Immunantwort auf eine Impfung beeinträchtigen und die Wirksamkeit eines Impfstoffs verringern.

- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Behandlungsbeginn mit Teizeild verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Inaktivierte oder mRNA-Impfungen werden nicht empfohlen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 6 Wochen nach Abschluss der Behandlung.
- Attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 52 Wochen nach Abschluss der Behandlung.

Überwachung der Glukosespiegel

Der Blutzucker sowie Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie oder Hyperglykämie sollten überwacht und der Diabetes sollte gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden.

Weitere Erwägungen

Patienten dürfen keinen Typ-2-Diabetes (T2D) oder sekundäre Dysglykämie haben, die auf eine andere Ursache als Typ-1-Diabetes zurückzuführen ist (z. B. Diabetes verursacht durch Arzneimittel oder Operationen, monogener Diabetes).

Schulungsmaterial/Sicherheitsleitfäden

Angehörige von Gesundheitsberufen, die an der Betreuung mit Teizeild behandelter Patienten beteiligt sind, müssen mit den für die sichere Anwendung dieses Arzneimittels verfügbaren Leitfäden vertraut sein und die Patienten über die möglichen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Teizeild informieren.

- Leitfaden zur Risikominimierung für Angehörige von Gesundheitsberufen: Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Risikominimierung für Patienten: Leitfaden für Patienten – wird Patienten von Angehörigen von Gesundheitsberufen zur Verfügung gestellt

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Teizeild wird in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Infusionslösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,10 mg Polysorbat 80 pro 2-ml-Durchstechflasche und 0,025 mg Polysorbat 80 pro 0,5-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,05 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Teizeild sollte mit Vorsicht verabreicht werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die in Verbindung gebracht werden mit erheblichen Leberfunktionsstörungen, Zytopenien und die andere Immunmodulatoren enthalten.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, begleitet von einem geringfügigen und vorübergehenden Anstieg der IL-6-Konzentrationen, kann mit Teizeild auftreten.

Für Teizeild werden keine relevanten, über Cytochrom P450 vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Teizeild kann die Immunantwort auf Impfstoffe beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teplizumab und für 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Teizeild bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teplizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Teizeild während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teplizumab in die Muttermilch übergeht. Toxikologische Daten vom Tier deuten auf eine Ausscheidung von Teplizumab in die Milch laktierender Mäuse hin (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Teplizumab und für 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Teplizumab auf die Fertilität vor. Die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit wurden bei weiblichen und männlichen Mäusen, die mit einem Surrogat-CD3-Antikörper behandelt wurden, nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teizeild hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Lymphopenie (75 %), Leukopenie (58 %), Neutropenie (37 %) und Ausschlag (36 %). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war das Zytokin-Freisetzungssyndrom (0,9 %). Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen waren erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte (0,2 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte (0,2 %), Lymphopenie (0,2 %), Neutropenie (0,2 %) und Infektionen (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt und nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Infektionen ¹	Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, erniedrigtes Hämoglobin	Eosinophilie		
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzungssyndrom	Überempfindlichkeit ¹	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Diarrhö, Abdominalschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht	Bilirubin erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus	Makulopapulöses Exanthem, Exanthem mit Pruritus, Urtikaria, Exfoliation der Haut		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Schüttelfrost		Schmerzen, Unwohlsein

¹Als schwerwiegend berichtet – siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome [CRS])

In der Studie TN-10 wurde bei 2 % der mit Teizeild behandelten Patienten ein CRS berichtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien entwickelten 6 % der mit Teizeild behandelten Patienten ein CRS. Bei 14 % dieser Patienten wurde das CRS als schwerwiegend berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Teizeild behandelt wurden und bei denen ein CRS auftrat.

Schwerwiegende Infektionen

In der Studie TN-10 wurden schwerwiegende Infektionen (Zellulitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Wundinfektion) bei 9 % der mit Teizeild behandelten Patienten berichtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien wurden bei 3,1 % der mit Teizeild behandelten Patienten schwerwiegende Infektionen berichtet, einschließlich Gastroenteritis, Zellulitis, Pneumonie, Abszess, Sepsis und infektiöser Mononukleose.

Lymphopenie

In der Studie TN-10 wurde bei 73 % der mit Teizeild behandelten Patienten eine Lymphopenie berichtet. Der Nadir der durchschnittlichen Lymphozytenzahl trat an Tag 5 der Behandlung auf, mit Erholung und Wiederanstieg auf den Ausgangswert bis Woche 6 (siehe Abschnitt 4.4).

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien trat bei 2 % der mit Teizeild behandelten Patienten eine schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l) auf, die eine Woche oder länger andauerte, und 0,5 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund der Lymphopenie dauerhaft ab.

Ausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden unter Teizeild in der Studie TN-10 berichtet. Serumkrankheit wurde bei 2 % der mit Teizeild behandelten Patienten beobachtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien an Patienten:

- wurde Anaphylaxie (mit Hypoxie und Bronchospasmus) bei einem mit Teizeild behandelten Patienten beobachtet, der stationär behandelt wurde.
- wurden Angioödem (periorbital und fazial) bei 0,2 % der mit Teizeild behandelten Patienten beobachtet.
- wurden periphere und generalisierte Ödeme bei 1,2 % der mit Teizeild behandelten Patienten berichtet.
- wurden Exantheme bei 36 % der mit Teizeild behandelten Patienten beobachtet. 0,3 % der mit Teizeild behandelten Patienten wiesen ein schwerwiegendes Exanthem auf.
- wurde Urtikaria bei 2,7 % der mit Teizeild behandelten Patienten berichtet.
- wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bei 1 % der mit Teizeild behandelten Patienten berichtet. Weniger als 0,1 % der mit Teizeild behandelten Patienten hatten eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion.

Erniedrigter Hämoglobinwert und Thrombozytopenie

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien wurde bei 23 % der mit Teizeild behandelten Patienten ein Abfall des Hämoglobinwerts und bei 17 % der mit Teizeild behandelten Patienten eine Thrombozytopenie berichtet; Erholung setzte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Behandlung ein. In klinischen Studien brachen 1,2 % der mit Teizeild behandelten Patienten die Behandlung aufgrund von Hämoglobinwerten unter 85 g/l (oder aufgrund einer Abnahme von mehr als 20 g/l auf einen Wert unter 100 g/l) ab und 1 % brachen die Behandlung mit Teizeild aufgrund einer Thrombozytenzahl von weniger als 50×10^9 Thrombozyten/l ab.

Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte

Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte wurden bei mit Teizeild behandelten Patienten sowohl im Zusammenhang mit CRS als auch bei Patienten ohne CRS beobachtet. In Laboranalysen hatten 7,8 % der mit Teizeild behandelten Patienten einen ALT-Spitzenwert, der mehr als das 3-Fache des ULN betrug. Hinsichtlich AST wiesen 5,3 % der mit Teizeild behandelten Patienten einen AST-Spitzenwert auf, der mehr als das 3-Fache des ULN betrug. Die meisten erhöhten Leberenzymwerte traten vorübergehend auf und normalisierten sich 1 bis 2 Wochen nach der Behandlung.

Immunogenität

Die beobachtete Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Unterschiede in den Testmethoden schließen einen aussagekräftigen Vergleich der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern in den unten beschriebenen Studien mit der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern in anderen Studien aus.

In der placebokontrollierten Studie mit Patienten im Alter von 8 Jahren und älter mit T1D im Stadium 2 (Studie TN-10) (siehe Abschnitt 5.1) entwickelten etwa 57 % der mit Teizeild behandelten

Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Teplizumab, von denen 46 % neutralisierende Antikörper entwickelten.

Basierend auf den verfügbaren Daten kann keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden, um die Wirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik oder Wirksamkeit von Teplizumab zu charakterisieren.

Kinder und Jugendliche

Daten zur Immunogenität bei Kindern unter 8 Jahren wurden nicht ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung mit Teplizumab vor.

Ein spezifisches Antidot für eine Teplizumab-Überdosierung ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf jegliche Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und alle geeigneten Maßnahmen sollten sofort ergriffen werden. Eine klinische Beurteilung sollte vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antidiabetika, ATC-Code: A10XX01.

Wirkmechanismus

Teplizumab bindet an CD3 (ein auf T-Lymphozyten vorhandenes Zelloberflächenantigen) und verzögert das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit T1D im Stadium 2. Der Mechanismus könnte eine partielle agonistische Signalübertragung beinhalten, die eine Deaktivierung von autoreaktiven CD8+-T-Lymphozyten hervorruft und die immunvermittelte Betazellzerstörung reduziert. Teplizumab führt zu einem Anstieg des Anteils CD8+-T-Zellen mit Anzeichen von Erschöpfung im peripheren Blut.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Teplizumab während der Behandlung an CD3-Moleküle auf der Oberfläche von beiden, CD4+- und CD8+-T-Zellen, bindet, mit Internalisierung des Teplizumab/CD3-Komplexes von der Oberfläche der T-Zellen. Pharmakodynamische Wirkungen umfassen eine vorübergehende Lymphopenie mit einer Abnahme der zirkulierenden T-Zellen mit einem Nadir am 5. Tag der Dosierung während eines 14-tägigen Behandlungszyklus mit Teplizumab (siehe Abschnitt 4.4). Das Verhältnis zwischen Exposition und dem Ansprechen auf Teplizumab sowie der zeitliche Verlauf des pharmakodynamischen Ansprechens hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Teplizumab wurden nicht vollständig charakterisiert.

Zielpatientenpopulation

Teplizumab ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren, die eine Diagnose für T1D im Stadium 2 haben.

T1D im Stadium 2, bestätigt durch:

- mindestens zwei positive pankreatische Inselautoantikörper
- Dysglykämie ohne manifeste Hyperglykämie

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Teplizumab wurde in der folgenden klinischen Studie untersucht:

Studie TN-10

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, placebokontrollierte Studie mit 76 Patienten im Alter von 8 bis 49 Jahren mit T1D im Stadium 2. T1D im Stadium 2 wurde definiert durch das Vorliegen der beiden folgenden Kriterien:

1. Zwei oder mehr der folgenden pankreatischen Inselautoantikörper:
 - Glutamatdecarboxylase-65(GAD)-Autoantikörper
 - Insulin-Autoantikörper (IAA)
 - Insulinoma-assoziiertes-Antigen-2-Autoantikörper (IA-2A)
 - Zinktransporter-8-Autoantikörper (ZnT8)
 - Inselzell-Autoantikörper (*Islet Cell Antibodies* [ICA])
2. Dysglykämie bei oralen Glukosetoleranztests

In dieser Studie wurden die Patienten 1:1 randomisiert und erhielten 14 Tage lang einmal täglich Teplizumab oder Placebo als intravenöse Infusion. Die 2 Behandlungsgruppen waren:

- Gruppe 1: Tägliche intravenöse Dosen von 51 Mikrogramm/m², 103 Mikrogramm/m², 207 Mikrogramm/m² und 413 Mikrogramm/m², jeweils an den Studientagen 0 bis 3, sowie eine Dosis von 826 Mikrogramm/m² an jedem der Studientage 4 bis 13. Die Gesamtdosis für den 14-tägigen Zyklus betrug etwa 9.034 Mikrogramm/m².
- Gruppe 2: Ausschließlich Placebo intravenös.

Die Gesamtexposition der Patienten in der Teplizumab-Gruppe war vergleichbar mit der Gesamtexposition, die mit der empfohlenen Gesamtdosis von Teplizumab erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Studie war die Dauer von der Randomisierung bis zur Entwicklung einer T1D-Diagnose im Stadium 3.

Patientenmerkmale bei Baseline

In dieser Studie waren 45 % der Patienten weiblich und das mediane Alter betrug 14 Jahre (72 % waren < 18 Jahre alt). Die Merkmale der Patienten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Baseline-Merkmale bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 (Studie TN-10)¹

	Teplizumab n = 44	Placebo n = 32
Altersgruppe		
≥ 18 Jahre	34 %	19 %
< 18 Jahre	66 %	81 %
Pädiatrische Altersgruppen Quartile		
8 bis < 11 Jahre	21 %	25 %
11 bis < 14 Jahre	27 %	31 %
14 bis < 18 Jahre	18 %	25 %
Glukose, mg/dl²		
Median (min.; max.)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
OGTT 30 Minuten, Median (min.; max.)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
OGTT 60 Minuten, Median (min.; max.)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
OGTT 90 Minuten, Median (min.; max.)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
OGTT 120 Minuten, Median (min.; max.)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA1c, %		
Median (min.; max.)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Sowohl DR3 als auch DR4	25 %	22 %
Nur DR3	23 %	25 %
Nur DR4	36 %	44 %
Weder DR3 noch DR4	11 %	9 %
Nicht analysiert	5 %	0
Autoantikörpertyp positiv		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Autoantikörper positiv (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Intent-to-treat(ITT)-Population.

² Die Glukosedaten sind Werte der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (*area under the time-concentration curve* [AUC]) des oralen Glukosetoleranztests.

Abkürzungen: HbA1c = Hämoglobin A1c, SD = Standardabweichung, HLA = humanes Leukozytenantigen, GAD65 = Glutamatdecarboxylase-65(GAD)-Autoantikörper, IAA = Insulin-Autoantikörper, IA-2A = Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Autoantikörper, ZnT8 = Zinktransporter-8-Autoantikörper, ICA = Inselzell-Autoantikörper.

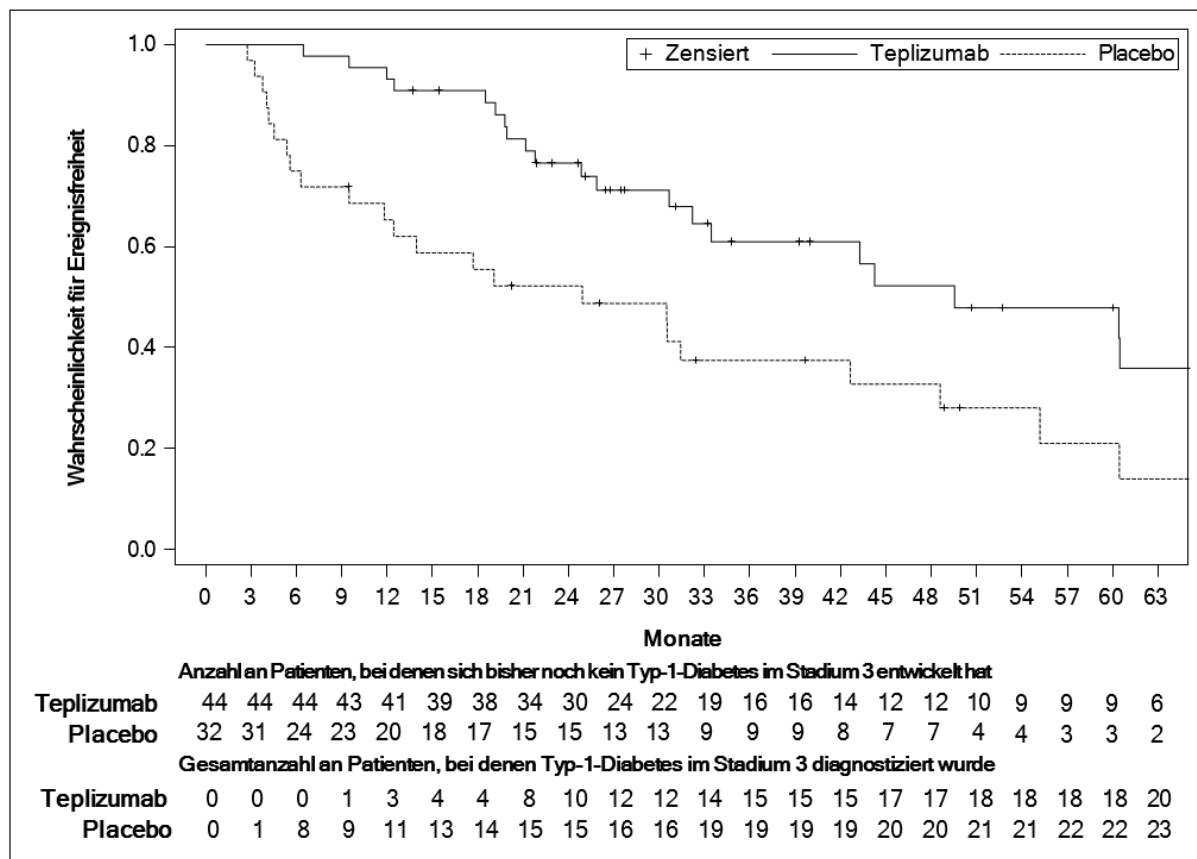
Wirksamkeitsergebnisse

In der Studie TN-10 wurde bei 20 (45 %) der mit Teplizumab behandelten Patienten und bei 23 (72 %) der mit Placebo behandelten Patienten ein T1D im Stadium 3 diagnostiziert. Ein Proportional-Hazards-Modell nach Cox, stratifiziert nach Alter und oralem Glukosetoleranztest-Status bei der Randomisierung, zeigte, dass die mediane Dauer von der Randomisierung bis zur Diagnose des T1D im Stadium 3 50 Monate in der Teplizumab-Gruppe und 25 Monate in der Placebo-Gruppe betrug, entsprechend einem Unterschied von 25 Monaten. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten führte die Behandlung mit Teplizumab zu einer statistisch signifikanten Verzögerung

in der Entwicklung eines T1D im Stadium 3, Hazard Ratio 0,41 (95 %-KI: 0,22 bis 0,78; $p = 0,0066$) (Abbildung 1).

Die Studie TN-10 war nicht darauf ausgelegt, zu beurteilen, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Subgruppen, basierend auf demografischen oder Baseline-Krankheitsmerkmalen, gab.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zur Diagnose von T1D im Stadium 3 bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 nach Behandlungsgruppe (Studie TN-10)¹



¹ Intent-to-treat (ITT)-Population

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zurückgestellt, Ergebnisse einzureichen von Studien mit Teizeild, das Teplizumab enthält, in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population zur Prävention von Typ-1-Diabetes im Stadium 3 gemäß *Paediatric Investigation Plan* (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 für die zugelassene Indikation (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist nicht zu erwarten, dass während der 14-tägigen Behandlung mit Teplizumab Steady-State-Konzentrationen von Teplizumab erreicht werden.

Resorption

Es liegen keine Informationen zur Resorption vor, da Teplizumab intravenös verabreicht wird.

Verteilung

Es wurden keine Studien zur Proteinbindung durchgeführt, da Teplizumab ein monoklonaler Antikörper ist.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Teplizumab über katabolische Wege zu kleinen Peptiden metabolisiert wird.

Elimination

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Teplizumab beträgt ungefähr 3 Tage.

Spezielle Patientengruppen

Alter

Basierend auf dem Alter (8 bis 35 Jahre) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Teplizumab beobachtet.

Geschlecht

Basierend auf dem Geschlecht wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Teplizumab beobachtet.

Ethnie

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Teplizumab basierend auf ethnischen Gruppen (Weiß, Asiatisch) beobachtet.

Körpergewicht

Die KOF-basierte Dosierung normalisiert die Exposition gegenüber Teplizumab über das Körpergewicht hinweg.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Teplizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Teplizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Teplizumab bei Kindern unter 8 Jahren wurde nicht bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des genotoxischen, einschließlich mutagenen Potenzials von Teplizumab durchgeführt. Als Antikörper ist nicht zu erwarten, dass Teplizumab direkt mit der DNA interagiert. Es wurden keine Langzeitstudien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von Teplizumab durchgeführt. Aufgrund der Bewertung der Datenlage und aufgrund des vorgeschlagenen langfristigen immunmodulatorischen Wirkmechanismus kann ein sehr geringes potenzielles Karzinogenitätsrisiko nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität

Präklinische Studien an Mäusen mit einem Surrogat-Antikörper, der gegen murines CD3 gerichtet ist, weisen auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung hin.

In einer Toxizitätsstudie zur embryofetalen Entwicklung an trächtigen Mäusen, denen an den Gestationstagen 6, 10 und 14 Dosierungen von 0, 0,03, 0,3 oder 20 mg/kg subkutan injiziert wurden, kam es in der 20-mg/kg-Gruppe zu einem Anstieg des Postimplantationsverlusts im Zusammenhang mit maternaler Toxizität.

In einer Toxizitätsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung an trächtigen Mäusen, denen alle 3 Tage von Gestationstag 6 bis Laktationstag 19 Dosierungen von 0, 0,3, 3 oder 20 mg/kg verabreicht wurden, wurde keine maternale Toxizität oder erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Reduktionen der T-Zell-Populationen und Zunahmen der B-Zellen sowie eine Abnahme der adaptiven Immunantwort auf Keyhole-Limpet-Hämocyanin (KLH) wurden bei den Nachkommen postnatal an den Tagen 35 und 84 bei 20 mg/kg beobachtet. Bei der hohen Dosierung war der Surrogat-Antikörper im Serum der Nachkommen bei Konzentrationen von weniger als 1,5 % von derjenigen im mütterlichen Serum vorhanden. Bei den Nachkommen von Muttertieren, denen eine Dosierung von 20 mg/kg verabreicht wurde, wurde ein Trend zu einer verringerten Fertilität beobachtet.

Die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit wurden bei weiblichen und männlichen Mäusen, die einen murinen Surrogat-Anti-Maus-CD3-Antikörper erhielten, der subkutan in Dosen von bis zu 20 mg/kg verabreicht wurde, nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Teizeild sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

Inkompatible Materialien:

- Ethylen-Propylen-Copolymer(EPC)- und Polypropylen(PP)-haltige Beutel zur intravenösen Infusion
- Lichtgeschützte Infusionssets
- Für Teizeild-Dosen < 68 Mikrogramm: Polyethylen(PE)- und Polyolefin(PO)-Mischungen.
- Für Teizeild-Dosen < 240 Mikrogramm: Ethylenvinylacetat(EVA)-Beutel.
- Durchstechflaschen aus Glas oder Glasspritzen zur Vorbereitung der endgültigen Verdünnung und Infusion.

Dieses Arzneimittel ist entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6 zuzubereiten und zu verabreichen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Verdünnung

i. v. Infusionsbeutel

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) betragen.

Spritzenbasierte Infusionen

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 12 Stunden unter Aufbewahrung im gekühlten Zustand (2 °C bis 8 °C) nachgewiesen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 12 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2 °C bis 8 °C) betragen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht lagern.

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Teizeild wird geliefert als:

2-ml-Konzentrat, das 2 mg Teplizumab enthält, in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas Typ 1 mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer blauen Flip-off-Kappe aus Polypropylen. Packungsgrößen mit 1, 10 oder 14 Durchstechflaschen.

0,5-ml-Konzentrat, das 0,5 mg Teplizumab enthält, in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas Typ 1 mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer orangefarbenen Flip-off-Kappe aus Polypropylen. Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung für die intravenöse Verabreichung

- Teizeild muss vor der Anwendung verdünnt werden. Hierfür ist eine Verdünnung in zwei Schritten erforderlich.
- In Vorbereitung auf die Verdünnung überprüfen Sie die Durchstechflasche(n) vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein). Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.

- Beginnen Sie die Infusion unverzüglich nach der Verdünnung. Falls die verdünnte Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, lagern Sie sie gemäß Abschnitt 6.3.

Dosisberechnung:

- Berechnen Sie vor der Behandlung die Körperoberfläche (KOF) des Patienten (z. B. nach der Mosteller-Formel).
- Die Dosis wird mit Hilfe der KOF des Patienten für den entsprechenden Behandlungstag berechnet (siehe Abschnitt 4.2).

$$\text{Dosis (} \times \mu\text{g)} = \text{Tägliche Dosierung} \left(\frac{\times \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KOF (m}^2\text{)}$$

- Bestimmen Sie die zu verwendende(n) Durchstechflasche(n) anhand der KOF des Patienten und der berechneten Dosis.

Schritt 1: Erste Verdünnung (1 : 10)

- Überprüfen Sie das Etikett der Durchstechflasche vor der Vorbereitung der Verdünnung.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

- Bereiten Sie 18 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in:
 - einer sterilen Durchstechflasche aus Glas
oder
 - einem sterilen Polyvinylchlorid(PVC)-Infusionsbeutel mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) ≤ 50 ml
oder
 - einer sterilen Spritze (Polypropylen [PP], Polycarbonat [PC] oder Glas)

vor.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 0,5 mg/0,5 ml:

- Bereiten Sie 4,5 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in:
 - einer sterilen Durchstechflasche aus Glas
oder
 - einem sterilen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP ≤ 25 ml
oder
 - einer sterilen Spritze (PP, PC oder Glas)

vor.

- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche – dies gilt als Beginn der Zubereitung (siehe Abschnitt 6.3).

Aufgrund der auf der KOF basierenden Dosierungsanforderung kann mehr als eine Teizeild-Durchstechflasche benötigt werden.

Um sicherzustellen, dass in diesem Fall die gesamte Tagesdosis in einem (1) Infusionsbeutel oder Spritze enthalten ist:

- Bereiten Sie für jede Durchstechflasche eine separate Verdünnungslösung für den ersten Verdünnungsschritt vor.
- Geben Sie das kumulative Volumen für die berechnete Dosis in einen einzelnen Infusionsbeutel oder eine einzelne Spritze.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

- Entnehmen Sie 2 ml Teizeild aus der Durchstechflasche und fügen Sie dies langsam zu den 18 ml der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Mischen Sie die verdünnte Lösung vorsichtig durch langsames Schwenken der Durchstechflasche oder Schwenken des Infusionsbeutels oder der Spritze. Die resultierenden 20 ml verdünnter Lösung enthalten 100 Mikrogramm (µg)/ml Teplizumab.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 0,5 mg/0,5 ml:

- Entnehmen Sie 0,5 ml Teizeild aus der Durchstechflasche und fügen Sie dies langsam zu den 4,5 ml der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Mischen Sie die verdünnte Lösung vorsichtig durch langsames Schwenken der Durchstechflasche oder Schwenken des Infusionsbeutels oder der Spritze. Die resultierenden 5 ml verdünnter Lösung enthalten 100 Mikrogramm (µg)/ml Teplizumab.

Für beide Durchstechflaschen:

- Berechnen Sie das Volumen von 100 µg/ml Teizeild-Lösung (vorbereitet in Schritt 1), das in Schritt 2 weiter verdünnt werden soll.

$$\text{Volumen der ersten Verdünnung, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{100}$$

Schritt 2: Endgültige Verdünnung

Für die intravenöse Verabreichung der endgültigen Verdünnung gibt es zwei verschiedene Methoden: als Infusion über einen Infusionsbeutel oder mittels Spritzenpumpe. Verwenden Sie die entsprechende Berechnung je nach ausgewählter Methode.

- Methode 1: Infusionsbeutel für die intravenöse Verabreichung:
 - o Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe das für die berechnete Tagesdosis erforderliche Volumen der verdünnten Lösung aus der 100-µg/ml-Lösung auf (siehe Schritt 1: erste Verdünnung, 1 : 10).
 - o Geben Sie den Inhalt der Spritze mit der Dosis langsam in einen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, der 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Schwenken Sie den Infusionsbeutel vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
 - o Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.
- Methode 2: Spritze (PP oder PC) zur intravenösen Infusion mittels Spritzenpumpe [Konzentrationsbereich 15 µg/ml bis 60 µg/ml] mit einem maximalen Infusionsvolumen von 60 ml:
 - o Berechnen Sie das maximale Volumen, das für die berechnete Dosis (basierend auf Behandlungstag, Dosis und KOF des Patienten) verabreicht werden kann, unter Verwendung einer minimalen Infusionskonzentration von 15 µg/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{\text{minimale Infusionskonzentration 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- o Berechnen Sie das Volumen an Kochsalzlösung, das zur Infusionsspritze hinzugefügt werden muss:

- a. Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen ≤ 60 ml beträgt:

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- b. Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen 60 ml überschreitet, ist das maximale Infusionsvolumen auf 60 ml begrenzt.

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- Messen Sie das entsprechende Volumen der Kochsalzlösung ab und überführen Sie es in die Infusionsspritze.
- Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe das oben berechnete Volumen der verdünnten Teizeild-Lösung auf (siehe Volumen der ersten Verdünnung, 1:10) und geben Sie es in die Infusionsspritze dazu.
- Schwenken Sie die Infusionsspritze vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
- Befestigen Sie die Infusionsspritze an einer Spritzenpumpe. Die Spritzenpumpe sollte niedrige Flussraten von 1 ml/Stunde ermöglichen.
- Führen Sie die Infusion mit der Spritzenpumpe durch – **betätigen Sie die Spritze nicht manuell**. Berechnen Sie die Infusionsrate (um mindestens eine Dauer von 30 Minuten zu gewährleisten). Die maximale Infusionsrate sollte 2 ml/min (maximal 120 ml/Stunde) betragen. Die tatsächliche Rate variiert je nach Infusionsvolumen, wie unten dargestellt.

$$\text{Infusionsrate (ml/Minute)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ Minuten}}$$

- Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.

Entsorgung

Der ungenutzte Anteil der verbleibenden verdünnten Teizeild-Lösung im PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, in der Spritze oder in der sterilen Glasdurchstechflasche ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1998/001
EU/1/25/1998/002
EU/1/25/1998/003
EU/1/25/1998/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brünigstraße 50
65926 Frankfurt
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Teizeild in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, Informationen über die mit der Anwendung von Teizeild verbundenen Risiken und deren Umgang zu vermitteln.

Der MAH gewährleistet, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Teizeild vermarktet wird, alle Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/pflegenden Angehörigen, die voraussichtlich Teizeild verschreiben, abgeben oder anwenden werden, Zugang zu den folgenden Aufklärungs- und Sicherheitsmaterialien erhalten bzw. diese zur Verfügung gestellt bekommen. Die Verbreitung dieser Materialien erfolgt über eine Fachorganisation.

- Leitfaden zur Risikominimierung für Angehörige von Gesundheitsberufen: Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Risikominimierung für Patienten: Patientenleitfaden

Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen

Ziel ist es, (bei der Verschreibung und Einleitung der Behandlung mit Teplizumab) ein Gespräch zwischen den verschreibenden/behandelnden Angehörigen von Gesundheitsberufen und dem Patienten/gesetzlichen Vertreter über spezifische Informationen und wichtige Empfehlungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Teplizumab zu gewährleisten. Diese betreffen die folgenden Sicherheitsbedenken:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- Lymphopenie,
- schwerwiegende Infektionen.

Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen umfasst die folgenden Schlüsselemente:

- Informationen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Prämedikation der Patienten sowie zur Überwachung des Blutbilds und der Leberenzyme vor, während oder nach der Behandlung,
- Leitfaden für Impfungen vor oder nach der Behandlung,

Patientenleitfaden

Ziel dieses Leitfadens ist es, Patienten, die mit Teplizumab behandelt werden, und ihre gesetzlichen Vertreter über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Teplizumab zu informieren und ihnen zu ermöglichen, die Anzeichen und Symptome, die auf diese Risiken hinweisen, zu erkennen.

Bei Beginn der Behandlung wird der Patientenleitfaden vom Angehörigen von Gesundheitsberufen an den Patienten/gesetzlichen Vertreter ausgehändigt (die der Patient aufbewahren und anderen an seiner Behandlung beteiligten Angehörigen von

Gesundheitsberufen zur Verfügung stellen sollte). Angehörige von Gesundheitsberufen können diesen Patientenleitfaden in Ländern herunterladen, in denen er verfügbar ist. Der Patientenleitfaden hilft dem Patienten, die folgenden Sicherheitsbedenken zu erkennen:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- Lymphopenie,
- schwerwiegende Infektionen.

Der Leitfaden für Patienten enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Informationen zur Schulung des Patienten über Anzeichen/Symptome, die auf diese Risiken hinweisen könnten, und dass sie ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich informieren, wenn sie auftreten,
- Leitfaden für Impfungen vor oder nach der Behandlung,
- Empfehlung für den Patienten/gesetzlichen Vertreter, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Teplizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Teplizumab in 2 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche, 2 mg/2 ml
10 Durchstechflaschen, 2 mg/2 ml
14 Durchstechflaschen, 2 mg/2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.
[QR code to be included]
teizeild.info.sanofi

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Packungsbeilage beachten für die Haltbarkeit nach Verdünnung.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1998/001 1 Durchstechflasche

EU/1/25/1998/002 10 Durchstechflaschen

EU/1/25/1998/003 14 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, akzeptiert.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Teplizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg Teplizumab in 0,5 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche, 0,5 mg/0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.
[QR code to be included]
teizeild.info.sanofi

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Packungsbeilage beachten für die Haltbarkeit nach Verdünnung.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1998/004 1 Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, akzeptiert.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Teizeild 1 mg/ml steriles Konzentrat
Teplizumab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg/2 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Teizeild 1 mg/ml steriles Konzentrat
Teplizumab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 mg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Teplizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Teizeild und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten?
3. Wie ist Teizeild anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Teizeild aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Teizeild und wofür wird es angewendet?

Teizeild ist ein Arzneimittel, welches den Wirkstoff Teplizumab enthält. Teplizumab ist ein monoklonaler Antikörper, eine Art von Protein, das entwickelt wurde, um eine Zielstruktur zu erkennen und sich daran zu binden.

Teizeild wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren angewendet, die Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 haben. Es wird angewendet, um das Fortschreiten des T1D in das Stadium 3 bei diesen Patienten zu verzögern.

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine Autoimmunerkrankung, die auftritt, wenn Ihr eigenes Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers) fälschlicherweise Zellen in der Bauchspeicheldrüse (sogenannte Betazellen) angreift, die Insulin produzieren (ein Hormon, das die Menge an Glukose [Zucker] im Blut kontrolliert). Im Laufe der Zeit führt dies zu einem vollständigen Insulinmangel im Körper.

T1D entwickelt sich in drei Stadien. Bei T1D im Stadium 1 sind Ihre Blutzuckerspiegel normal und Sie haben keine Symptome. Bei T1D im Stadium 2 beginnen Ihre Blutzuckerspiegel anzusteigen und liegen nicht mehr im Normalbereich. Bei T1D im Stadium 3 kann Ihr Körper nicht mehr ausreichend Insulin selbst herstellen, um Ihren Blutzucker zu kontrollieren, und Sie benötigen Insulingaben zur Behandlung der Erkrankung.

Vor Beginn der Behandlung mit Teizeild wird Ihr Arzt bestätigen, dass Sie T1D im Stadium 2 haben, indem sichergestellt wird, dass Sie positiv getestet sind auf 2 oder mehr Autoantikörper (eine Art von Protein, das vom Immunsystem produziert wird und die autoimmune Zerstörung von Betazellen in der

Bauchspeicheldrüse anzeigt) und eine Dysglykämie ohne anhaltend hohe Blutzuckerspiegel (manifeste Hyperglykämie) aufweisen.

Der Wirkstoff in Teizeild, Teplizumab, bindet an ein aktivierendes Molekül auf der Oberfläche der T-Zellen (eine Gruppe weißer Blutkörperchen), das als CD3 bekannt ist. Durch die Bindung an CD3 deaktiviert Teplizumab die T-Zellen, die Betazellen angreifen und zerstören, was dazu beiträgt, die Betazellfunktion zu erhalten und das Fortschreiten des T1D zu verlangsamen.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Teizeild oder zu Ihrer Behandlung mit Teizeild haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten?

Teizeild darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Teplizumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker über alle Ihre Erkrankungen, bevor Teizeild bei Ihnen angewendet wird, einschließlich wenn Sie:

- eine schwerwiegende Infektion haben – oder eine Infektion, die nicht abklingt oder immer wieder auftritt.
- kürzlich einen Impfstoff erhalten haben oder planen, sich impfen zu lassen. Teizeild kann sich darauf auswirken, wie gut ein Impfstoff wirkt. Informieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker darüber, dass Sie mit Teizeild behandelt werden, bevor Sie einen Impfstoff erhalten. Je nach Art des Impfstoffs wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, wann Sie einen Impfstoff vor und nach der Behandlung mit Teizeild sicher erhalten können.

Nachdem Ihnen Teizeild verabreicht wurde

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Fieber, Übelkeit, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen (Myalgie), Gelenkschmerzen (Arthralgie) oder erhöhte Leberenzymwerte in Ihrem Blut. Diese können Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung sein, die als Zytokin-Freisetzungssyndrom bekannt ist (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Fieber, Schüttelfrost, Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Husten, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, geschwollene Lymphknoten oder eine schmerzhafte Schwellung, die sich warm anfühlt (Abszess). Diese können Symptome einer Infektion sein (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Quaddeln, Ausschlag, Gelenkschmerzen oder -schwellungen, Juckreiz, Schwindel, Keuchen, Atembeschwerden oder Schwellung Ihrer Zunge und Lippen. Dies können Symptome allergischer Reaktionen sein (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Teizeild kann Ihre Lymphozytenwerte senken, eine Gruppe weißer Blutkörperchen, die bei der Abwehr von Infektionen unterstützen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Ihr Arzt wird vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Teizeild Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion und Ihr großes Blutbild zu überprüfen.

Patientenleitfaden

Ihr Arzt wird Ihnen einen Leitfaden für Patienten aushändigen, der Informationen über mögliche Nebenwirkungen, ihre Symptome und Anweisungen enthält, was zu tun ist, falls diese auftreten. Lesen Sie ihn sorgfältig durch und wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung haben.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teizeild bei Kindern unter 8 Jahren sind nicht nachgewiesen.

Anwendung von Teizeild zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Teizeild kann Ihrem ungeborenen Kind schaden.

- Teizeild wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und bei Frauen, die Kinder bekommen können, die nicht verhüten (Empfängnisverhütung).

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, informieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Es ist nicht bekannt, ob Teizeild in Ihre Muttermilch übergeht und ob es Ihrem Kind schaden kann.

- Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Teizeild und für 30 Tage nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teizeild hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich müde fühlen (Abgeschlagenheit) (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich? “), führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt, dem medizinische Fachpersonal oder Ihrem Apotheker besprochen haben.

Teizeild enthält Natrium und Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,10 mg Polysorbat 80 pro 2-ml-Durchstechflasche und 0,025 mg Polysorbat 80 pro 0,5-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,05 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Teizeild anzuwenden?

Teizeild sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung hat, um schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können. Teizeild wird als Infusion (Tropf) in eine Vene (intravenös [i. v.]) verabreicht.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis von Teizeild anhand Ihrer Körperoberfläche bestimmen. Dies ist eine Methode, um die gesamte Fläche Ihrer Haut zu messen.

Wie häufig Teizeild verabreicht wird

Sie erhalten die Infusion einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen. Jede Infusion dauert mindestens 30 Minuten.

In den ersten 5 Tagen der Behandlung wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal andere Arzneimittel zum Einnehmen verabreichen, um Ihr Risiko zu reduzieren, ein Zytokin-Freisetzungsyndrom zu entwickeln.

Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- Ibuprofen oder Naproxen – oder andere Arzneimittel gegen Fieber wie Paracetamol,
- ein Antihistaminikum – ein Arzneimittel zur Behandlung von Allergien,
- ein Arzneimittel gegen Übelkeit.

Wenn Sie eine größere Menge von Teizeild erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Ihnen zu viel Teizeild verabreicht wird, wird Ihr Arzt alle Nebenwirkungen, die bei Ihnen auftreten können, behandeln und überwachen.

Wenn Sie die Infusion von Teizeild versäumt haben

Wenn Sie eine geplante Infusion versäumen, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Behandlung am nächsten geplanten Tag fortsetzen. Sie werden nicht 2 Infusionen am selben Tag erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während und nach Ihrer Behandlung mit Teizeild wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen sowie andere Nebenwirkungen untersuchen und Sie nach Bedarf behandeln.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

verringerte Anzahl von Lymphozyten (eine Gruppe weißer Blutkörperchen), gemessen in Bluttests.

- Dies kann nach Ihrer ersten Dosis geschehen.
- Dies kann sich darauf auswirken, wie gut Ihr Körper Infektionen abwehren kann.
- Länger anhaltende und stärkere Verringerungen der Lymphozyten können Sie anfälliger für Infektionen machen (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten?“).
- Ihre Lymphozytenwerte sollten nach Ihrer fünften Dosis Teizeild beginnen, sich wieder zu normalisieren.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* [CRS])

Die Anzeichen und Symptome können während der ersten 5 Behandlungstage beginnen und können umfassen:

- Fieber
- Erschöpfung
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Erhöhte Werte der Leberenzyme und des Bilirubins (ein Abbauprodukt von roten Blutkörperchen) in Ihrem Blut.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Husten, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, geschwollene Lymphknoten oder eine schmerzhafte Schwellung, die sich warm anfühlt (Abszess)
- Überempfindlichkeit mit Symptomen wie Nesselsucht, Ausschlag, Gelenkschmerzen oder -schwellungen, Juckreiz, Schwindel, Keuchen, Atembeschwerden oder Schwellung Ihrer Zunge und Lippen.

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedrige Werte der Blutplättchen, diese sind Bestandteile, die bei der Blutgerinnung helfen (Thrombozytopenie)
- Niedrige Werte der Neutrophilen, eine Gruppe weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- Niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- Verringerung des Hämoglobins (das Protein in den roten Blutkörperchen, das Sauerstoff durch den Körper transportiert)
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Übelkeit
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritus)
- Fieber (Pyrexie)
- Erschöpfung (Fatigue)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Werte von Eosinophilen, eine Gruppe von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Durchfall
- Bauch(Abdominal)-Schmerzen
- Anstieg des Bilirubinspiegels
- Juckende Haut
- Rote und juckende Quaddeln (Nesselsucht)
- Hautabschälung (Exfoliation der Haut)
- Schüttelfrost

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Reaktivierung einer Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber, Epstein-Barr-Virus)
- Schmerzen
- Krankheitsgefühl

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann Ihre Behandlung unterbrechen oder abbrechen, wenn bei Ihnen Leberprobleme, eine schwere Infektion oder zu niedrige Blutwerte auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Teizeild aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die Lagerung dieses Arzneimittels und für die fachgerechte Entsorgung nicht verbrauchter Arzneimittel verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für Angehörige der Gesundheitsberufe bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Durchstechflaschen nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufrecht lagern.

Nach Verdünnung

i. v. Infusionsbeutel

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) betragen.

Spritzenbasierte Infusionen

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 12 Stunden unter Aufbewahrung im gekühlten Zustand (2 °C bis 8 °C) nachgewiesen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 12 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2 °C bis 8 °C) betragen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Teizeild enthält

- Der Wirkstoff ist: Teplizumab.
- Eine Durchstechflasche enthält entweder 2 mg oder 0,5 mg Teplizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Teizeild enthält Natrium und Polysorbat 80“).

Wie Teizeild aussieht und Inhalt der Packung

Teizeild ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (1 mg/ml). Es ist eine klare, farblose Lösung. Teizeild wird in einem Umkarton mit 1, 10 oder 14 Durchstechflaschen geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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/Finnland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für Angehörige der Gesundheitsberufe bestimmt:

Vorbereitung für die intravenöse Verabreichung

- Teizeild muss vor der Anwendung verdünnt werden. Hierfür ist eine Verdünnung in zwei Schritten erforderlich.
- In Vorbereitung auf die Verdünnung überprüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein). Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.

- Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.
- Beginnen Sie die Infusion unverzüglich nach der Verdünnung. Falls nicht unverzüglich verwendet, lagern Sie die verdünnte Infusionslösung (siehe Packungsbeilage, Abschnitt „Wie ist Teizeild aufzubewahren?“).

Dosisberechnung:

- Berechnen Sie vor der Behandlung die Körperoberfläche (KOF) des Patienten (z. B. nach der Mosteller-Formel).
- Die Dosis wird mit Hilfe der KOF des Patienten für den entsprechenden Behandlungstag berechnet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

$$\text{Dosis (}\times \mu\text{g)} = \text{Tägliche Dosierung} \left(\frac{\times \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KOF (m}^2\text{)}$$

- Bestimmen Sie die zu verwendende(n) Durchstechflasche(n) anhand der KOF des Patienten und der berechneten Dosis.

Schritt 1: Erste Verdünnung (1 : 10)

- Überprüfen Sie das Etikett der Durchstechflasche vor der Vorbereitung der Verdünnung.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

- Bereiten Sie 18 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in:
 - einer sterilen Durchstechflasche aus Glas
oder
 - einem sterilen Polyvinylchlorid(PVC)-Infusionsbeutel mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) ≤ 50 ml
oder
 - einer sterilen Spritze (Polypropylen [PP], Polycarbonat [PC] oder Glas)

vor.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 0,5 mg/0,5 ml:

- Bereiten Sie 4,5 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in:
 - einer sterilen Durchstechflasche aus Glas
oder
 - einem sterilen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP ≤ 25 ml
oder
 - einer sterilen Spritze (PP, PC oder Glas)

vor.

- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche – dies gilt als Beginn der Zubereitung.

Aufgrund der auf der KOF basierenden Dosierungsanforderung kann mehr als eine Teizeild-Durchstechflasche benötigt werden.

Um sicherzustellen, dass in diesem Fall die gesamte Tagesdosis in einem (1) Infusionsbeutel oder Spritze enthalten ist:

- Bereiten Sie für jede Durchstechflasche eine separate Verdünnungslösung für den ersten Verdünnungsschritt vor.
- Geben Sie das kumulative Volumen für die berechnete Dosis in einen einzelnen Infusionsbeutel oder eine einzelne Spritze.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

- Entnehmen Sie 2 ml Teizeild aus der Durchstechflasche und fügen Sie dies langsam zu den 18 ml der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Mischen Sie die verdünnte Lösung vorsichtig durch langsames Schwenken der Durchstechflasche oder Schwenken des Infusionsbeutels oder der Spritze. Die resultierenden 20 ml verdünnter Lösung enthalten 100 Mikrogramm (µg)/ml Teplizumab.

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 0,5 mg/0,5 ml:

- Entnehmen Sie 0,5 ml Teizeild aus der Durchstechflasche und fügen Sie dies langsam zu den 4,5 ml der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Mischen Sie die verdünnte Lösung vorsichtig durch langsames Schwenken der Durchstechflasche oder Schwenken des Infusionsbeutels oder der Spritze. Die resultierenden 5 ml verdünnter Lösung enthalten 100 Mikrogramm (µg)/ml Teplizumab.

Für beide Durchstechflaschen:

- Berechnen Sie das Volumen von 100 µg/ml Teizeild-Lösung (vorbereitet in Schritt 1), das in Schritt 2 weiter verdünnt werden soll.

$$\text{Volumen der ersten Verdünnung, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{100}$$

Schritt 2: Endgültige Verdünnung

Für die intravenöse Verabreichung der endgültigen Verdünnung gibt es zwei verschiedene Methoden: als Infusion über einen Infusionsbeutel oder mittels Spritzenpumpe. Verwenden Sie die entsprechende Berechnung je nach ausgewählter Methode.

- Methode 1: Infusionsbeutel für die intravenöse Verabreichung:
 - Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe das für die berechnete Tagesdosis erforderliche Volumen der verdünnten Lösung aus der 100-µg/ml-Lösung auf (siehe Schritt 1: erste Verdünnung, 1 : 10).
 - Geben Sie den Inhalt der Spritze mit der Dosis langsam in einen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, der 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Schwenken Sie den Infusionsbeutel vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
 - Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.
- Methode 2: Spritze (PP oder PC) zur intravenösen Infusion mittels Spritzenpumpe [Konzentrationsbereich 15 µg/ml bis 60 µg/ml] mit einem maximalen Infusionsvolumen von 60 ml:
 - Berechnen Sie das maximale Volumen, das für die berechnete Dosis (basierend auf Behandlungstag, Dosis und KOF des Patienten) verabreicht werden kann, unter Verwendung einer minimalen Infusionskonzentration von 15 µg/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{\text{minimale Infusionskonzentration 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- Berechnen Sie das Volumen an Kochsalzlösung, das zur Infusionsspritze hinzugefügt werden muss:

a) Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen ≤ 60 ml beträgt:

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen 60 ml überschreitet, ist das maximale Infusionsvolumen auf 60 ml begrenzt.

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- Messen Sie das entsprechende Volumen der Kochsalzlösung ab und überführen Sie es in die Infusionsspritze.
- Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe das oben berechnete Volumen der verdünnten Teizeild-Lösung auf (siehe Volumen der ersten Verdünnung, 1:10) und geben Sie es in die Infusionsspritze dazu.
- Schwenken Sie die Infusionsspritze vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
- Befestigen Sie die Infusionsspritze an einer Spritzenpumpe. Die Spritzenpumpe sollte niedrige Flussraten von 1 ml/Stunde ermöglichen.
- Führen Sie die Infusion mit der Spritzenpumpe durch – **betätigen Sie die Spritze nicht manuell**. Berechnen Sie die Infusionsrate (um mindestens eine Dauer von 30 Minuten zu gewährleisten). Die maximale Infusionsrate sollte 2 ml/min (maximal 120 ml/Stunde) betragen. Die tatsächliche Rate variiert je nach Infusionsvolumen, wie unten dargestellt.

$$\text{Infusionsrate (ml/Minute)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ Minuten}}$$

- Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.

Entsorgung

Der ungenutzte Anteil der verbleibenden verdünnten Teizeild-Lösung im PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, in der Spritze oder in der sterilen Glasdurchstechflasche ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.