

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Teizeild 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 1 mg af teplizumabi.

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af teplizumabi í 2 ml af þykkni (2 mg/2 ml).

Hvert hettuglas inniheldur 0,5 mg af teplizumabi í 0,5 ml af þykkni (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab er einstofna mótefni (mannaðlagð IgG1 kappa) framleitt með DNA raðbrigðaaerfðatækni í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn teplizumabs inniheldur 7,45 mg af natríum og 0,10 mg af pólýsorbati 80.

Hvert hettuglas með 0,5 ml af innrennslisþykkni, lausn teplizumabs inniheldur 1,86 mg af natríum og 0,025 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Teizeild er ætlað að seinka upphafi á 3. stigs sykursýki af tegund 1 (SST1) hjá fullorðnum og börnum 8 ára og eldri með 2. stigs SST1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Teizeild skal vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með aðgengi að viðeigandi lækningabúnaði til að meðhöndla svæsnar aukaverkanir sem geta komið fram.

Mat á rannsóknarstofugildum og bólusetningar fyrir lyfjameðferð

- Áður en Teizeild meðferð er hafin eiga heildarblóðkornatalning og lifrarensímprófanir að liggja fyrir.
- Ekki er mælt með notkun Teizeild handa sjúklingum með (sjá kafla 4.4):
 - Fjölda eítílfrumna minni en $1,0 \times 10^9$ eítílfrumur/l

- Blóðrauða minni en 100 g/l
 - Fjölda blóðflagna minni en 100×10^9 blóðflögur/l
 - Heildarfjölda daufkyrninga minni en $1,5 \times 10^9$ daufkyrningar/l
 - Gildi alanín-amínótransferasa (ALAT) eða aspartat-amínótransferasa (ASAT) hærri en 2 sinnum eðlileg efri mörk eða bílírúbín hærra en 1,5 sinnum eðlileg efri mörk.
 - Merki um bráða sýkingu af völdum Epstein-Barr veiru eða cýtómegalóveiru, samkvæmt rannsókn eða klínískri skoðun.
 - Virka alvarlega sýkingu eða langvinna virka sýkingu aðrar en staðbundnar húðsýkingar.
- Öllum bólusetningum miðað við aldurshóp skal vera lokið áður en lyfjagjöf með Teizeild er hafin (sjá nánari leiðbeiningar í kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf

Fyrir innrennsli með Teizeild á fyrstu 5 skammtadögum skal gefa lyfjaforgjöf með: (1) bólgueyðandi gigtarlyfi (NSAID) eða parasetamóli, (2) andhistamíni og (3) íhuga notkun lyfs við uppköstum (sjá kafla 4.4). Gefa skal viðbótarskammta af lyfjaforgjöf eftir þörfum.

Skammtar

Gefa skal Teizeild með innrennsli í bláæð (á ekki skemmri tíma en 30 mínútum) í skömmtun sem miðast við líkamsyfirborð, einu sinni á sólarhring í 14 daga í röð eins og hér segir:

- Dagur 1: 65 míkrógrömm/m²
- Dagur 2: 125 míkrógrömm/m²
- Dagur 3: 250 míkrógrömm/m²
- Dagur 4: 500 míkrógrömm/m²
- Dagar 5 til 14: 1.030 míkrógrömm/m²

Skammtur fellur niður

Ef áætlað innrennsli með Teizeild fellur niður, skal haldið áfram að gefa alla skammtana sem eftir eru á dögum þar á eftir til að ljúka 14 daga meðferðarlotunni.

Meðferð hætt

Vera má að hætta þurfi meðferð tímabundið til samræmis við alvarleika óeðlilegra rannsóknarniðurstaða. Gera skal hlé á meðferð ef gildi blóðflagna, daufkyrninga eða blóðrauða lækka marktækt byggt á klínísku mati.

Skammtahlé skal ekki vara lengur en í 3 daga. Halda má áfram með gjöf skammta sem eftir eru á næstu dögum til að ljúka 14 daga meðferðarlotunni (t.d. ef skammtur fellur niður á dögum 4 og 5 á að hefja að nýju gjöf skammts á degi 6 með skammtinum sem tilgreindur er fyrir dag 4).

Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt ef eftirfarandi á við:

- Hækkuð lifrarensím (ALAT eða ASAT hærri en 5 sinnum eðlileg efri mörk) eða bílírúbín hærra en 3 sinnum eðlileg efri mörk
- Viðvarandi svæsin eítílfrumnafeð ($<0,5 \times 10^9$ eítílfrumur/l sem varir í eina viku eða lengur)
- Klínískt marktæk (ákvörðun læknis sem byggir á upplýsingum um hvern sjúkling fyrir sig) lækkun á gildum blóðflagna, daufkyrninga eða blóðrauða þrjá daga í röð
- Alvarleg sýking kemur fram

Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.4 og 4.8.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Klínísku rannsóknirnar náðu ekki til aldraðra sjúklinga (65 ára og eldri).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Líkamsþyngd

Nauðsynlegt er að skömmun miðist við líkamsyfirborð til að jafna útsetningu fyrir Teizeild miðað við líkamsþyngd (sjá Skammtar og kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Teizeild hjá börnum yngri en 8 ára að aldri.

Lyfjagjöf

Gefa skal Teizeild með innrennsli í bláæð á ekki skemmri tíma en 30 mínútum.

Ekki má gefa tvo skammta sama daginn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 og aftast í fylgiseðlinum um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Boðefnafár

Boðefnafár hefur komið fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í meðferð með teplizumabi meðan á meðferðartímabili stóð og í allt að 28 daga í kjölfar síðustu lyfjagjafarinnar (sjá kafla 4.8). Einkenni boðefnafárs eru meðal annars hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkur, liðverkur, hækkun ALAT, hækkun ASAT, og hækkun á heildarbílírúbíni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram á fyrstu 5 dögum meðferðar (sjá kafla 4.8).

Til að draga úr boðefnafári:

- Gefa skal hitalækkandi lyf, andhistamín og/eða lyf við uppköstum fyrir meðferðina (sjá kafla 4.2).
- Fylgjast á með lifrarensímum og bílírúbíni meðan á meðferð stendur, oftar í fyrstu vikunni. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér hærra ALAT eða ASAT en 5-föld efri eðlileg mörk eða bílírúbín hærra en 3-föld efri eðlileg mörk.
- Veita á meðferð við einkennum boðefnafárs með hitalækkandi lyfjum, andhistamínnum og/eða lyfjum við uppköstum. Ef svæsið boðefnafár kemur fram skal íhuga að gera tímabundið hlé á skömmun í 1-2 daga (og gefa skal skammtana sem eftir eru til að ljúka 14-daga lotunni dagana þar á eftir). Ef boðefnafár gengur ekki til baka eða ef boðefnafár kemur fram að nýju þrátt fyrir að hlé hafi verið gert gæti þurft að hætta meðferð.

Alvarlegar sýkingar

Bakteríu- og veirusýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Teizeild, þar með talið maga- og garnabólga, húðbeðsbólga, lungnabólga, ígerð og sýklasótt (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun Teizeild hjá sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu eða langvarandi sýkingu aðra en staðbundnar húðsýkingar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar meðan á meðferð stendur og að meðferð lokinni. Ef alvarleg sýking kemur fram skal veita viðeigandi meðferð og hætta meðferð með Teizeild.

Eitilfrumnafæð

Í klínískum rannsóknum þróuðu 75% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild með sér eitilfrumnafæð. Hjá flestum sjúklingum sem fengu eitilfrumnafæð fór eitilfrumum að fjölga aftur eftir fimmta dag meðferðar og þær náðu aftur sömu gildum og fyrir meðferð á innan við tveimur vikum eftir meðferðarlok og án þess að hlé væri gert á skömmtun (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með fjölda hvítfrumna meðan á meðferðartímabili stendur. Ef viðvarandi svæsin eitilfrumnafæð ($<0,5 \times 10^9$ frumur/l sem varir í 1 viku eða lengur) kemur fram skal hætta meðferð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Bráð ofnæmisviðbrögð þar á meðal sermisveiki, ofnæmisbjúgur, ofsakláði, útbrot, uppköst og berkjukrampar komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teizeild. Útbreidd húðviðbrögð og bráðafnæmi hefur komið fram hjá að minnsta kosti einum sjúklingi (sjá kafla 4.8). Ef svæsin ofnæmisviðbrögð koma fram skal hætta notkun Teizeild og veita meðferð án tafar.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi veikluðum bóluefnum hjá sjúklingum sem fá meðferð með Teizeild hefur ekki verið rannsakað. Enn fremur getur Teizeild truflað ónæmissvörun við bólusetningu og dregið úr verkun bóluefnisins.

- Gefa skal allar bólusetningar miðað við aldurshóp áður en notkun Teizeild er hafin (sjá kafla 4.2).
- Ekki er mælt með bólusetningu með óvirkjuðu bóluefni eða mRNA bóluefni síðustu 2 vikurnar fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur eða í allt að 6 vikur eftir lok meðferðar.
- Meðan á meðferð stendur er ekki mælt með bólusetningum með lifandi veikluðu bóluefni síðustu 8 vikurnar áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur eða í allt að 52 vikur eftir meðferðarlok.

Blóðsykurseftirlit

Hafa skal eftirlit með blóðsykri sem og teiknum og einkennum blóðsykursfalls og blóðsykurshækkunar og meðhöndla sykursýki til samræmis við gildandi leiðbeiningar.

Aðrir þættir

Sjúklingar skulu ekki vera með sykursýki af tegund 2 eða afleidda blóðsykurstruflun tengda sjúkdómi öðrum en SST1 (t.d. sykursýki af völdum lyfja eða skurðaðgerðar, sykursýki vegna genastökkbreytingar (eingena)).

Fræðslu- og öryggisefni

Heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklinga sem fá Teizeild skulu kynna sér leiðbeiningar sem liggja fyrir um örugga notkun lyfsins og upplýsa sjúklinga um mögulegar áhættur sem tengjast notkun Teizeild.

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um lágmörkun áhættu: Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga um lágmörkun áhættu: Leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem eru afhentar af heilbrigðisstarfsmönnum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Teizeild er gefið í 0,9% natríumklóríðlausn til inndælingar í bláæð (sjá kafla 6.6).

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,10 mg af pólýsorbati 80 í hverju 2 ml hettuglasi og 0,025 mg af pólýsorbati 80 í hverju 0,5 ml hettuglasi, sem jafngildir 0,05 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf.

Gæta skal varúðar við gjöf Teizeild hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem tengjast marktækum frávikum á lifrarstarfsemi, frumufæð og öðrum ónæmistemprandi lyfjum.

Boðefnafár samfara vægri og tímabundinni hækkun á þéttni interleukíns-6 getur komið fram með Teizeild.

Ekki er talið að Teizeild hafi þýðingu fyrir milliverkanir milli lyfja sem koma fram fyrir tilstilli cytókróms P450.

Teizeild gæti truflað ónæmissvörun við bólusetningu (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með teplizumabi stendur og í 30 daga eftir gjöf síðasta skammts meðferðarinnar. Teizeild er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun teplizumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Teizeild er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort teplizumab skilst út í brjóstamjólk. Eiturefnafræðileg gögn frá dýrum benda til þess að teplizumab skiljist út í mjólk hjá mjólkandi músum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungbörn. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Teizeild stendur og í 30 daga eftir gjöf síðasta skammts meðferðarinnar.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif teplizumab á frjósemi. Frjósemi og æxlunargeta var óbreytt hjá kven- og karlkyns músum sem fengu meðferð með staðgengilsmótefni gegn mýsa-CD3 (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Teizeild hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru eítílfrumnafeð (75%), hvítfrumnafeð (58%), daufkyrningafeð (37%) og útbrot (36%). Algengast alvarlega aukaverkunin var boðefnafár (0,9%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hækkun á alanín-amínótransferasa (0,2%), hækkun á aspartat-amínótransferasa (0,2%), eítílfrumnafeð (0,2%), daufkyrningafeð (0,2%) og sýking (0,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum í samantektargreiningu á öryggi í klínísku rannsóknunum og eftir markaðssetningu eru sýndar í töflu 1 samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og raðað eftir tíðniflokkum: mjög algengar: ($\geq 1/10$), algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar: ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fram: ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýkingar ¹	Endurvirkjun Epstein-Barr veiru
Blóð og eitlar	Eítílfrumnafeð, blóðflagnafeð, hvítfrumnafeð, daufkyrningafeð, lækkaður blóðrauði	Rauðkyrningafjöld		
Ónæmiskerfi		Boðefnafár	Ofnæmi ¹	
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Meltingarfæri	Uppköst, ógleði	Niðurgangur, kviðverkur		
Lifur og gall	Hækkun á alanín-amínótransferasa, hækkun á aspartat-amínótransferasa	Bílírúbín hækkun		
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði	Dröfnuörðu-útbrot, kláðaútbrot, ofsakláði, húðflögnun		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, þreyta	Kuldahrollur		Verkur, veikindi

¹Tilkynnt sem alvarlegt - sjá „Lýsing á völdum aukaverkunar“.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Boðefnafár

Í rannsókn TN-10 var tilkynnt um boðefnafár hjá 2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.

Í samantekt 7 klínískra rannsókna fengu 6% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild boðefnafár. Hjá 14% þessara sjúklinga var boðefnafár tilkynnt sem alvarlegt (sjá kafla 4.4). Hækkun á lifrartransamínösum sást oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teizeild og boðefnafár.

Alvarlegar sýkingar

Í rannsókn TN-10, var tilkynnt um alvarlegar sýkingar (húðbeðsbólgu, maga- og garnabólgu, lungnabólgu, sárásýkingu) hjá 9% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.

Í samantekt 7 klínískra rannsókna var tilkynnt um alvarlegar sýkingar hjá 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild, þar með talið maga- og garnabólgu, húðbeðsbólgu, lungnabólgu, ígerð, sýklasótt, og eitlasóttar.

Eitilfrumnafeð

Í rannsókn TN-10 var tilkynnt um eitilfrumnafeð hjá 73% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild. Að meðaltali var fjöldi eitilfrumna í lágmarki á 5. degi meðferðar sem gekk til baka og náði aftur upphafsgildi ekki síðar en í viku 6 (sjá kafla 4.4).

Í samantekt 7 klínískra rannsókna kom fram umtalsverð eitilfrumnafeð ($<0,5 \times 10^9$ frumur/l) sem varði í 1 viku eða lengur hjá 2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild og 0,5% sjúklinga hættu meðferð fyrir fullt og allt vegna eitilfrumnafeðar.

Útbrot og ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt var um ofnæmisviðbrögð fyrir Teizeild í rannsókn TN-10. Sermisveiki kom fram hjá 2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.

Í samantekt 7 klínískra rannsókna hjá sjúklingum:

- Bráðaofnæmi (ásamt súrefnisskort og berkjukrampa) sást hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð með Teizeild og þarfnaðist sjúkrahússinnlagnar.
- Ofnæmisbjúgur (í kringum augu og á andliti) sást hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.
- Útlimabjúgur og útbreiddur bjúgur var tilkynntur hjá 1,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.
- Útbrot sást hjá 36% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teizeild fengu 0,3% alvarleg útbrot.
- Tilkynnt var um ofsakláða hjá 2,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild.
- Tilkynnt var um ofnæmisviðbrögð hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild. Minna en 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild fengu alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Lækkaður blóðrauði og blóðflagnafæð

Í samantekt 7 klínískra rannsókna var tilkynnt um lækkaðan blóðrauða hjá 23% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild og blóðflagnafæð hjá 17% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild, sem gengu til baka innan 2. til 4. viku meðferðar. Í klínískum rannsóknum hættu 1,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild meðferð vegna blóðrauða sem var lægri en 85 g/l (eða lækun um meira en 20 g/l í gildi sem var lægra en 100 g/l) og 1% hættu á Teizeild vegna blóðflögugildis sem var lægra en 50×10^9 blóðflögur/l.

Hækkun á lifrarensímum og bílirúbíni

Hækkun á lifrarensímum og bílirúbíni sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teizeild, bæði í tengslum við boðefnafár og hjá sjúklingum sem ekki fengu boðefnafár. Í rannsóknagreiningum var hámarksgildi ALAT hærri en 3 sinnum eðlileg efri mörk hjá 7,8% sjúklinga. Hámarksgildi ASAT var hærri en 3 sinnum eðlileg efri mörk hjá 5,3% sjúklinga. Í flestum tilvikum var hækkun lifrarensíma tímabundin og gekk til baka 1–2 vikum eftir meðferð.

Mótefnamyndun

Nýgengi mótefnamyndunar gegn lyfinu er mjög háð næmi og sértæki mæliaðferðarinnar. Munur á mæliaðferðum útilokar marktækan samanburð á nýgengi mótefnamyndunar gegn lyfinu í þeim rannsóknum sem vísað er til hér á eftir við nýgengi mótefnamyndunar gegn lyfinu úr öðrum rannsóknum.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum 8 ára og eldri með 2. stigs SST1 (rannsókn TN-10) (sjá kafla 5.1), myndaðist mótefni gegn teplizumabi hjá u.þ.b. 57% sjúklinga sem fengu meðferð með Teizeild, 46% þeirra mynduðu hlutleysandi mótefni.

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum er ekki hægt að draga óbyggjandi ályktanir um hver áhrif mótefnamyndunar gegn lyfinu eru á lyfjahvörf, lyfhrif eða verkun Teizeild.

Börn

Upplýsingar um mótefnamyndun hjá börnum yngri en 8 ára liggja ekki fyrir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin klínísk reynsla er af ofskömmtnun með teplizumabi.

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun Teizeild. Ef ofskömmtnun verður skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og veita tafarlaust viðeigandi stuðningsmeðferð. Beita skal klínísku mati.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sykursýki, ATC-flokkur: A10XX01

Verkunarháttur

Teplizumab binst við CD3 (mótefnavaki á frumuyfirborði T-eitilfrumna) og seinkar sjúkdómsframvindu hjá sjúklingum með 2. stigs SST1. Verkunarhátturinn gæti falið í sér hlutaörvun boða sem leiða til óvirkjunar á sjálfsvirkum CD8+ T-eitilfrumum og dregið úr ónæmismiðlaðri eyðileggingu beta-frumna. Teplizumab leiðir til aukins hlutfalls CD8+ T-frumna ásamt teiknum um þurrð í útæðablóði.

Lyfhrif

Klínískar rannsóknir sýna að teplizumab binst við CD3 sameindir á yfirborði bæði CD4+ og CD8+ T-frumna meðan á meðferð stendur ásamt innlyksun teplizumab/CD3-flétu frá yfirborði T-frumna.

Lyfhrif fela í sér tímabundna eítílfrumnafeð ásamt fækkun T-frumna í blóðrás með lággildi á 5. degi skömmtunar meðan á 14 daga meðferðarlotu með teplizumabi stendur (sjá kafla 4.4). Samband útsetningar og svörunar við teplizumabi og tímalengd lotu út frá svörun við lyfhrifum hafa ekki að fullu verið skýrð hvað varðar öryggi og árangur meðferðar með teplizumabi.

Markhópur sjúklinga

Teizeild er ætlað til notkunar hjá fullorðnum og börnum 8 ára og eldri með greiningu á 2. stigs SST1.

Til að staðfesta 2. stigs SST1 þarf að vera til staðar:

- Jákvæð mæling að minnsta kosti tveggja sjálfsmótefna gegn briseyjafrumum
- Blóðsykurstruflun án greinilegrar blóðsykurshækkunar

Verkun og öryggi

Verkun teplizumabs var rannsakað í eftirtalinni klínískri rannsókn:

Rannsókn TN-10

Slembuð, tvíblind, atvikadriðin, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 76 sjúklingum, á aldrinum 8 til 49 ára með 2. stigs SST1. Skilgreining á 2. stigs SST1 innihélt báða af eftirfarandi þáttum:

1. Tvö eða fleiri sjálfsmótefni gegn briseyjafrumum:
 - Sjálfsmótefni gegn GAD 65 (glútamínsýrudekarboxílasa 65)
 - Sjálfsmótefni gegn insúlíni
 - Sjálfsmótefni gegn mótefnavaka 2 sem tengist insúlínæxli
 - Sjálfsmótefni gegn sinkferjupróteini 8
 - Sjálfsmótefni gegn briseyjafrumum
2. Blóðsykurstruflun sem kemur fram með sykurþolsprófi.

Í rannsókninni var sjúklingum slembiraðað 1:1 í að fá teplizumab eða lyfleysu einu sinni daglega með innrennsli í bláæð í 14 daga. Meðferðarhóparnir 2 voru:

- Hópur 1: Daglegir skammtar í bláæð með 51 míkrogrammi/m², 103 míkrogrömmum/m², 207 míkrogrömmum/m² og 413 míkrogrömmum/m² á degi 0 til dags 3 í rannsókninni, og 1 skammtur af 826 míkrogrömmum/m² á degi 4 til dags 13 í rannsókninni. Heildarskammturinn í 14 daga lotu var um það bil 9.034 míkrogrömm/m².
- Hópur 2: Eingöngu lyfleysa í bláæð.

Heildarútsetning lyfsins hjá sjúklingum í teplizumab hópnum var sambærileg við heildarútsetningu fyrir lyfinu sem fæst með ráðlögðum heildarskammti teplizumabs (sjá kafla 4.2). Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var tími frá slembiröðun og þar til 3. stigs SST1 var greint.

Grunneinkenni sjúklinga við upphaf rannsókna

Í rannsókninni voru 45% konur og miðgildi aldurs var 14 ár (72% voru <18 ára að aldri). Grunneinkenni sjúklinga koma fram í töflu 2.

Tafla 2. Grunneinkenni sjúklinga í upphafi rannsókna hjá fullorðnum og börnum 8 ára og eldri með 2. stigs SST1 (rannsókn TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Lyfleysa N = 32
Aldurshópur		
≥18 ára	34%	19%
<18 ára	66%	81%
Fjórðungsmörk í aldurshópi barna		
8 til <11 ára	21%	25%

	Teplizumab N = 44	Lyfleysa N = 32
11 til <14 ára	27%	31%
14 til <18 ára	18%	25%
Glúkósi, mg/dl²		
miðgildi (lággið, hámarksgildi)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
Sykurþolspróf 30 mín., miðgildi (lággið, hámarksgildi)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
Sykurþolspróf 60 mín., miðgildi (lággið, hámarksgildi)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
Sykurþolspróf 90 mín., miðgildi (lággið, hámarksgildi)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
Sykurþolspróf 120 mín., miðgildi (lággið, hámarksgildi)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA1c, %		
miðgildi (lággið, hámarksgildi)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Bæði DR3 og DR4	25%	22%
DR3 eingöngu	23%	25%
DR4 eingöngu	36%	44%
Hvorki DR3 né DR4	11%	9%
Ekki greint	5%	0
Gerð jákvæðra sjálfsmótefna		
Sjálfsmótefni gegn GAD 65	91%	88%
Sjálfsmótefni gegn insúlíni	43%	34%
Sjálfsmótefni gegn mótefnavaka 2 sem tengist insúlínæxli	59%	75%
Sjálfsmótefni gegn briseyjafrumum	66%	88%
Sjálfsmótefni gegn sinkferjupróteini 8	73%	75%
Jákvæð sjálfsmótefni (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹Meðferðarþýðið (ITT)

²Blóðsykursmælingarnar eru gildi flatarmáls undir tímaþéttuflíki (AUC) sem fengust úr sykurþolsprófinu.

Skammstöfun: HbA1c = blóðrauði A1c; HLA = vefjaflokkamótefni (human leukocyte antigen),

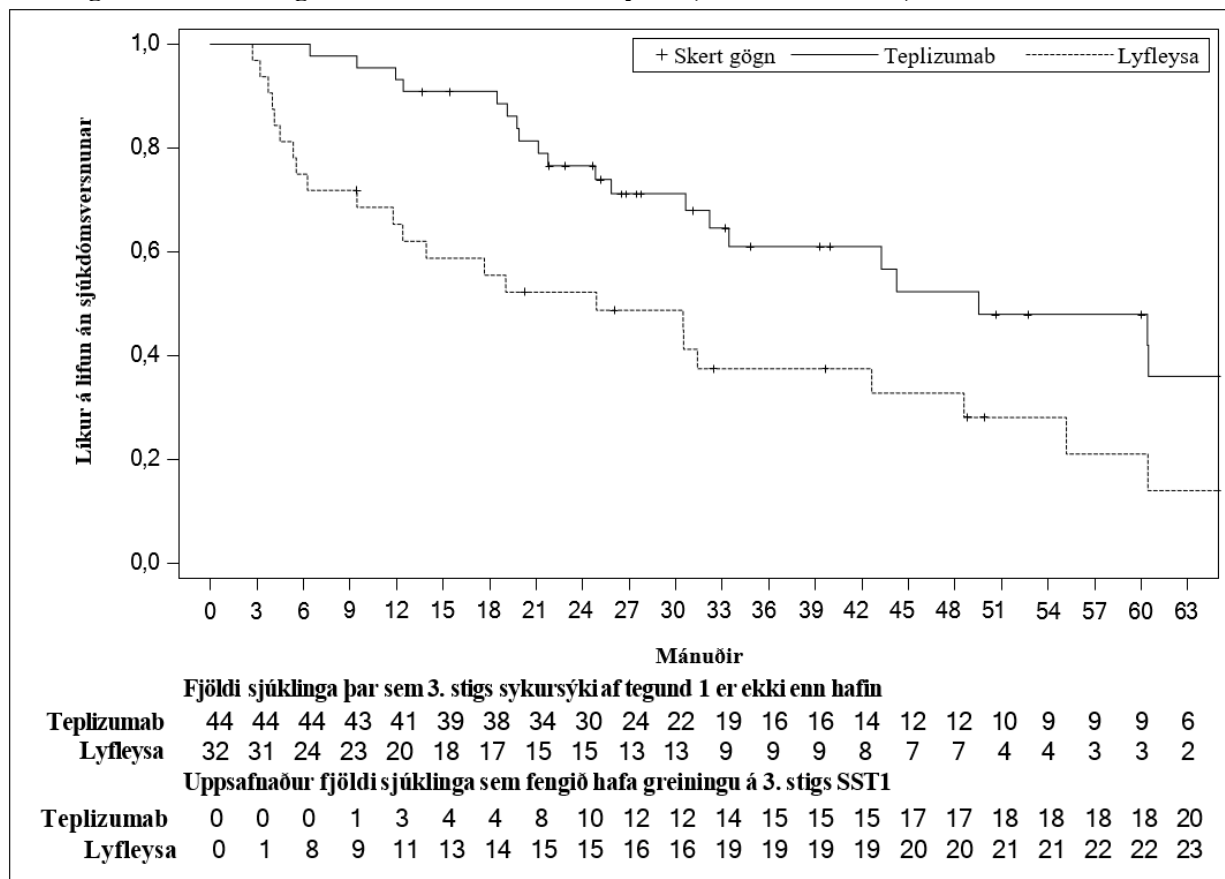
GAD 65 = sjálfsmótefni gegn glútamínsýrudekarboxýlasi 65

Verkunarniðurstöður

Í rannsókn TN-10 greindist 3. stigs SST1 hjá 20 (45%) sjúklingum sem fengu meðferð með teplizumabi og hjá 23 (72%) sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Cox áhættulíkan fyrir hlutföll, lagskipting gerð eftir aldri og niðurstöðu sykurþolsmælingar við slembiröðun sýndi að tíminn frá slembiröðun og fram að greiningu á 3. stigs SST1 var að miðgildi 50 mánuðir hjá teplizumab hópnum og 25 mánuðir hjá lyfleysuhópnum, með 25 mánaða mismun. Með eftirfylgni í 51 mánuð að miðgildi leiddi meðferð með teplizumabi til tölfraðilega marktækrar seinkunar á versnun sjúkdóms yfir á 3. stig SST1, með hættuhlutfall 0,41 (95% öryggismörk: 0,22 til 0,78 (p = 0,0066) (mynd 1).

Rannsókn TN-10 var ekki hönnuð til að leggja mat á hvort það væri munur á verkun milli undirhópa byggt á lýðfræðilegum einkennum eða grunneinkennum sjúkdómsins við upphaf rannsóknar.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir tíma frá því 3. stigs SST1 greindist hjá fullorðnum og börnum 8 ára og eldri með 2. stigs SST1 eftir meðferðarhópum (rannsókn TN-10)¹



¹Meðferðarþýðið

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Teizeild sem inniheldur teplizumab hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem fyrirbyggjandi við 3. stigs SST1 eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ EMEA-000524-PIP02-24, fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Meðan á 14 daga lotu með teplizumabi stendur er þess ekki að vænta að jafnvægisþéttni teplizumabs náist.

Frásog

Engar upplýsingar eru um frásog þar sem teplizumab er gefið í bláæð.

Dreifing

Engar rannsóknir á próteinbindingu voru gerðar því teplizumab er einstofna mótefni.

Umbrot

Áætlað er að teplizumabs sé umbrotið með niðurbrotsferlum í stutt peptíð.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs teplizumabs er um 3 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tepalizumabs sást á grundvelli aldurs (8 til 35 ára aldur).

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tepalizumabs sást á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tepalizumabs sást á grundvelli kynþáttar (hvítir, asískir).

Líkamsþyngd

Skömmtnun sem byggð er á líkamsyfirborði jafnar útsetningu teplizumabs út hvað varðar líkamsþyngd.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum teplizumabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa verið gerðar.

Skert lifrarástarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum teplizumabs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi hafa verið gerðar.

Börn

Lyfjahvörf teplizumabs hjá börnum yngri en 8 ára hafa ekki verið staðfest.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta eiturvekanir á erfðæfni, þar á meðal hugsanlega stökkbreytandi eiginleika teplizumabs. Þar sem teplizumab er mótefni er þess ekki að vænta að það víxilverki beint við DNA. Engar langtímarannsóknir hafa farið fram til að meta möguleg krabbameinsvaldandi áhrif teplizumabs. Ekki er hægt að útiloka með öllu mjög litla krabbameinsvaldandi áhættu sem gæti verið til staðar út frá mati á vægi rökstuddra vísbendinga og þeim langvarandi ónæmistemperandi verkunarhætti sem talinn er vera fyrir hendi.

Eiturvekanir á þroska og æxlun

Forklínískar rannsóknir sem voru gerðar hjá músum þar sem notað var staðgengils mótefni gegn mýsa-CD3 benda til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa meðgöngu og fósturvísis-/fósturþroska.

Í rannsóknum á eiturvekunum á fósturvísis-/fósturþroska hjá ungafullum músum sem fengu inndælingu skammtanna 0, 0,03, 0,3 og 20 mg/kg gefna undir húð á 6., 10. og 14. degi meðgöngu, kom aukið fósturtap eftir hreiðrun fram hjá hópnum sem fékk 20 mg/kg sem olli eiturvekunum hjá móður.

Í rannsóknum á eiturvekunum á þroska fyrir og eftir got hjá ungafullum músum sem fengu lyfjagjöf á 3 daga fresti frá 6. degi meðgöngu til 19. dags mjólkurgjafartímabils í skömmtnunum 0, 0,3, 3 og 20 mg/kg sást hvorki eiturvekun hjá móður né aukin tíðni fósturtaps eftir hreiðrun. Við 20 mg/kg sást fækkun T-frumna og fjölgun B-frumna, og minnkað sérhæft ónæmissvar við KLH (keyhole limpet hemocyanin) hjá afkvæmum á 35. degi og 84. degi eftir fæðingu. Við gjöf stærsta skammtsins kom staðgengils mótefnið fram hjá afkvæmum með sermisgildi sem voru minni en 1,5% þeirra gilda sem voru í sermi móður. Við 20 mg/kg hjá móðurdýri sást tilhneiging í átt að minni frjósemi hjá afkvæmum.

Hjá kvenkyns og karlkyns músum voru engin áhrif á frjósemi eða æxlunargetu sem fengu staðgengils mótefni gegn mýsa-CD3 sem gefið var með inndælingu undir húð í skömmtum allt að 20 mg/kg.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvíbasískt natríumfosfat
Einbasískt natríumfosfat
Pólýsorbit 80 (E 433)
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Ekki má gefa Teizeild með innrennsli í sömu innrennisslöngu í bláæð og önnur lyf.

Ósamrýmanleg efni:

- Etýlen-própýlen samfjölíðu- (EPC) og pólýprópýlen (PP) pokar fyrir innrennsli í bláæð.
- Innrennissett með ljósvarnarefni.
- Fyrir Teizeild skammt < 68 míkrogrömm: pólýetýlen (PE) og pólýólefin (PO) blöndur.
- Fyrir Teizeild skammt < 240 míkrogrömm: etýlenvínýlasetat (EVA) pokar.
- Glerhettuglös eða glersprautur til undirbúnings lokaþynningar og innrenniss.

Blöndun og lyfjagjöf lyfsins skal vera samkvæmt leiðbeiningum sem fram koma í kafla 4.2 og kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Pokar fyrir innrennsli í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðuleika við notkun í 6 klukkustundir við stofuhita (15°C til 25°C).

Mælt er með að nota lyfið strax út frá örverufræðilegu sjónarmiði. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að standa lengur en í 6 klukkustundir við stofuhita (15°C til 25°C).

Innrennsli með sprautudælu

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðuleika við notkun í 12 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C), fylgt eftir með ekki meira en 6 klukkustundum við stofuhita (15°C til 25°C).

Mælt er með að nota lyfið strax út frá örverufræðilegu sjónarmiði. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að standa lengur en í 12 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C), fylgt eftir með ekki meira en 6 klukkustundum við stofuhita (15°C til 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið hettuglasið upprétt.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Teizeild er fánlegt sem:

2 ml þykkni sem inniheldur 2 mg af teplizumabi í 2 ml glerhettuglasi úr bórsílikati af gerð 1 með bútýl gúmmítappa og álinnsigli ásamt bláu smelluloki úr pólýprópýleni. Í pakkingastærðum með 1, 10 og 14 hettuglögum.

0,5 ml þykkni sem inniheldur 0,5 mg af teplizumabi í 2 ml glerhettuglasi úr bórsílikati af gerð 1 með bútýl gúmmítappa og álinnsigli ásamt appelsínugulu smelluloki úr pólýprópýleni. Í pakkingastærð með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf í bláæð

- Fyrir notkun er nauðsynlegt að þynna Teizeild. Þynningin fer fram með tveggja þrepa þynningaferli.
- Við undirbúning fyrir þynningu skal skoða hettuglasið/-glösin fyrir notkun (lausnin á að vera tær og litlaus). Ekki nota ef það sjást agnir eða litur.
- Undirbúningur skal fara fram að viðhafðri smitgát. Hvert hettuglas er eingöngu til notkunar fyrir stakan skammt.
- Hefjið innrennslið án tafar eftir þynningu. Ef notkun fer ekki fram strax á að geyma þynntu lausnina fyrir innrennslið (sjá kafla 6.3).

Útreikningur skammts:

- Reiknið út líkamsyfirborð sjúklingsins (t.d. samkvæmt Mosteller formúlunni) fyrir meðferðina.
- Reiknið skammtinn út frá meðferðardegi með því að nota líkamsyfirborð sjúklingsins (sjá kafla 4.2).
$$\text{Skammtur (x mÍkróg)} = \text{sólarhringsskammtur} \left(\frac{\text{x mÍkróg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{líkamsyfirborð (m}^2\text{)}$$
- Ákvarðið hvaða hettuglas/-glös skal nota út frá líkamsyfirborði sjúklings og útreiknuðum skammti.

Skref 1: Upphafsþynning (1:10)

- Athugið merkimiða hettuglassins áður en þynning er undirbúin.

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 2 mg/2 ml:

- Setjið 18 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar í:
 - Sæft hettuglas úr gleri
 - eða

- Sæfðan innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) með tví-(2-etylhexýl) þalati (DEHP) ≤50 ml.
eða
- Sæfða sprautu (pólýprópýlen (PP), pólýkarbónat (PC) eða gler)

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 0,5 mg/0,5 ml:

- Setjið 4,5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar í:
 - Sæft hettuglas úr gleri
eða
 - Sæfðan innrennslispoka úr PVC með DEHP ≤25 ml.
eða
 - Sæfða sprautu (PP, PC eða gler)
- Fjarlægjið lokið af hettuglasinu - Undirbúningstíminn er nú hafinn (sjá kafla 6.3).

Út frá skammtakröfum til samræmis við líkamsyfirborð gæti þurft að nota fleiri en eitt Teizeild hettuglas.

Í þessu tilviki skal tryggja að allur skammtur hvers dags sé í einum (1) innrennslispoka eða sprautu með því að:

- Útbúa aðskildar lausnir með upphafsþynningu fyrir hvert hettuglas
- Bæta heildarrúmmáli fyrir útreiknaða skammtinn í stakan innrennslispoka eða sprautu

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 2 mg/2 ml:

- Fjarlægjið 2 ml af Teizeild úr hettuglasinu og bætið því rólega við 18 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Blandið varlega með því að snúa hettuglasinu rólega í hringi eða velta innrennslispokanum eða sprautunni fram og til baka. Nú inniheldur þynnta 20 ml lausnin 100 míkrogrömm (míkrogró)/ml af teplizumabi.

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 0,5 mg/0,5 ml:

- Fjarlægjið 0,5 ml af Teizeild úr hettuglasinu og bætið því rólega við 4,5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Blandið varlega með því að snúa hettuglasinu rólega í hringi eða velta innrennslispokanum eða sprautunni fram og til baka. Nú inniheldur þynnta 5 ml lausnin 100 míkrogrömm (míkrogró)/ml af teplizumabi.

Fyrir báðar framsetningar styrkleikans:

- Reiknið út rúmmálið fyrir 100 míkrogró/ml Teizeild lausn (sem útbúin er í skrefi 1) sem á að þynna frekar í skrefi 2.

$$\text{Rúmmál upphafsþynningar, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Skammtur (x míkrogró)}}{100}$$

Skref 2: Lokapynning

Hægt er að gefa lausnina í bláæð eftir lokapynningu með tveimur mismunandi aðferðum: með innrennslispoka eða sem innrennsli með sprautudælu. Notið viðeigandi útreikning miðað við hvor aðferð er valin.

- Aðferð 1: Innrennslispoki fyrir lyfjagjöf í bláæð:
 - Dragið upp í sprautu af hæfilegri stærð það rúmmál þynntu lausnarinnar sem þarf fyrir útreiknaðan skammt viðkomandi dags úr 100 míkrogró/ml lausninni (sjá skref 1: Upphafsþynning, 1:10).
 - Bætið innihaldi sprautunnar sem inniheldur skammtinn rólega út í innrennslispoka úr PVC með DEHP sem inniheldur 25 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Veltið innrennslispokanum varlega fram og til baka til að tryggja að lausnin blandist nægjanlega vel. Má ekki hrista.

- Innrennslisgjöfin á að taka 30 mínútur að lágmarki. Með hliðsjón af þoli sjúklingsins má hægja á innrennslinu.
- Aðferð 2: Sprauta (PP eða PC) fyrir innrennslis í bláæð með sprautudælu [styrkleikabil 15 mikróg/ml til 60 mikróg/ml fyrir rúmmál til innrennslis sem er að hámarki 60 ml]:
 - Reiknið út hámarksrúmmál sem hægt er að gefa fyrir útreiknaðan skammt (samkvæmt meðferðardeg, skammti og líkamsyfirborði sjúklings) með því að nota að lágmarki 15 mikróg/ml styrkleika innrennslis.

$$\text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml}) = \frac{\text{Skammtur (x mikróg)}}{\text{Lágmarksstyrkleiki innrennslis 15 mikróg/ml}}$$

- Reiknið út rúmmál saltvatnslausnar sem bæta á við í innrennslissprautuna.

a) Ef útreiknað hámarksrúmmál sem á að gefa er ≤ 60 ml:

$$\text{Rúmmál}_{\text{saltvatns}}(\text{ml}) = \text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml}) - \text{Rúmmál}_{\text{upphafsþynningar, 1:10}}(\text{ml})$$

b) Ef útreiknað hámarksrúmmál sem á að gefa er umfram 60 ml - hámarksrúmmál til innrennslis takmarkast við 60 ml.

$$\text{Rúmmál}_{\text{saltvatns}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Rúmmál}_{\text{upphafsþynningar, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mælið viðeigandi rúmmál saltvatnslausnarinnar og flytjið í innrennslissprautuna.
- Dragið upp í sprautu af hæfilegri stærð það rúmmál þynntu Teizeild lausnarinnar sem var reiknað út hér fyrir ofan (sjá rúmmál upphafsþynningar, 1:10) og bætið því í innrennslissprautuna.
- Veltið innrennslissprautunni varlega fram og til baka til að tryggja að lausnin blandist nægjanlega vel. Má ekki hrista.
- Festið innrennslissprautuna við sprautudælu. Notaðu þarf sprautudælu sem styður hraða allt niður í 1 ml/klukkustund.
- Gefið innrennslis með sprautudælunni - **ekki má dæla úr sprautunni handvirk**. Reiknið út innrennslishraðann (til að tryggja 30 mínútur að lágmarki). Hámarks innrennslishraði skal vera 2 ml/mín. (120 ml/klukkustund að hámarki). Raunhraðinn er breytilegur eftir því hvert innrennslisrúmmálið er, eins og sýnt er hér á eftir:

$$\text{Innrennslishraði (ml/mínútu)} = \frac{\text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml})}{30 \text{ mínútur}}$$

- Innrennslisgjöfin á að taka 30 mínútur að lágmarki. Með hliðsjón af þoli sjúklingsins má hægja á innrennslinu.

Förgun

Fargið ónotaðri þynntri Teizeild lausn sem verður eftir í innrennslispoka úr PVC með DEHP, sprautu eða sæfðu glerhettuglasi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstrasse 50
65926 Frankfurt
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Teizeild í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og yfirvöld í viðkomandi landi komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrríkomulag og önnur atriði áætlunarinnar. Markmið fræðsluáætlunarinnar er að veita upplýsingar tengdar áhættum sem tengjast notkun Teizeild og hvernig eigi að meðhöndla þær.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Teizeild er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, afhendi og noti Teizeild aðgang að/fái afhentar eftirfarandi öryggisupplýsingar ætlaðar til dreifingar af fagaðilum:

- Leiðbeiningar um lágmörkun áhættu fyrir heilbrigðisstarfsmenn: Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar um lágmörkun áhættu fyrir sjúklinga: Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markmiðið er að tryggja (við ávísun og upphaf teplizumab meðferðar) samtal milli heilbrigðisstarfsmanna sem ávísa og veita meðferðina við sjúklinginn/forráðamann um sértækar upplýsingar og mikilvægar ráðleggingar sem tengjast teplizumab meðferð. Þessar upplýsingar varða eftirfarandi öryggisvanda:

- Boðefnafár
- Eitilfrumnafæð
- Svæsnar sýkingar

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Upplýsingar tengdar þörf fyrir lyfjaforgjöf handa sjúklingum, eftirliti með fullri blóðrannsókn, lífrarensímum fyrir, við eða eftir meðferð
- Leiðbeiningar um bólusetningar fyrir eða eftir meðferð

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Markmið leiðbeininganna er að sjúklingar sem fá meðferð með teplizumabi og forráðamenn þeirra þekki áhættu sem tengist notkun teplizumabs og geti borið kennsl á teikn og einkenni sem benda til þessarar áhættu.

Við upphaf meðferðar afhenda heilbrigðisstarfsmenn sjúklingi/forráðamanni leiðbeiningar fyrir sjúklinga (sem sjúklingurinn geymir og getur deilt með öðrum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að meðferð þeirra). Í þeim löndum sem það á við geta heilbrigðisstarfsmenn hlaðið niður leiðbeiningum fyrir sjúklinga. Leiðbeiningar fyrir sjúklinga hjálpa sjúklingnum að bera kennsl á eftirfarandi öryggisvanda:

- Boðefnafár
- Eitilfrumnafæð
- Svæsnar sýkingar

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga fela í sér eftirfarandi meginatriði:

- Upplýsingar sem fræða sjúklinga um teikn/einkenni sem geta bent til þessarar áhættu og þörf fyrir að tilkynna til læknisins eða hjúkrunarfræðings án tafar komi þau fyrir.
- Leiðbeiningar um bólusetningar fyrir eða eftir meðferð.

- Ráðleggingar til sjúklinga/forráðarmanna um að lesa vandlega fylgiseðilinn.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Teizeild 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
teplizumab

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af teplizumabi í 2 ml af þykkni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvíbasískt natríumfosfat, einbasískt natríumfosfat, pólýsorbit 80 (E 433), natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas, 2 mg/2 ml
10 hettuglös, 2 mg/2 ml
14 hettuglös, 2 mg/2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Eingöngu einnota.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
[QR-kóði verður settur inn]
teizeild.info.sanofi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn fyrir geymsluþol eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymið hettuglasið upprétt.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1998/001 1 hettuglas
EU/1/25/1998/002 10 hettuglös
EU/1/25/1998/003 14 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Teizeild 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
teplizumab

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 0,5 mg af teplizumabi í 0,5 ml af þykkni.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvíbasískt natríumfosfat, einbasískt natríumfosfat, pólýsorbit 80 (E 433), natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas, 0,5 mg/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Eingöngu einnota.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
[QR-kóði verður settur inn]
teizeild.info.sanofi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn fyrir geymsluþol eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymið hettuglasið upprétt.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1998/004 1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Teizeild 1 mg/ml sæft þykkni
teplizumab
Í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg/2 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Teizeild 1 mg/ml sæft þykkni
teplizumab
Í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 mg/0,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Teizeild 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn teplizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Teizeild og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Teizeild
3. Hvernig nota á Teizeild
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Teizeild
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Teizeild og við hverju það er notað

Teizeild er lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið teplizumab. Teplizumab er einstofna mótefni, tegund af próteini sem er hannað til að bera kennsl á og festa sig við markefni.

Teizeild er til notkunar handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem eru með 2. stigs sykursýki af tegund 1 (SST1). Það er notað til að fresta því að 3. stigs SST1 komi fram hjá þessum sjúklingum.

Sykursýki af tegund 1 (SST1) er sjálfsöfnæmissjúkdómur sem kemur fram þegar ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) ræðst fyrir mistök á frumur í brisi (sem kallast beta-frumur), en þær sjá um að búa til insúlín (hormón sem stjórnar magni glúkósa (sykurs) í blóðinu). Með tímanum leiðir þetta til þess að alger skortur verður á insúlíni í líkamanum.

Þróun SST1 er skipt í þrjú stig. Á 1. stigi SST1 eru blóðsykurgildi eðlileg og ekki verður vart við nein einkenni. Á 2. stigi SST1 hækka blóðsykurgildi og verða óeðlileg. Á 3. stigi SST1 getur líkaminn ekki búið til nægilegt magn af insúlíni af sjálfsdáðum til að stjórna blóðsykri og þörf er á meðferð með insúlíni til að stjórna sjúkdómnum.

Áður en meðferð með Teizeild hefst mun lækinn staðfesta að til staðar sé 2. stigs SST1, með því að ganga úr skugga um að sjúklingur mælist jákvæður fyrir 2 eða fleirum sjálfsmótefnum (tegund próteina sem ónæmiskerfið framleiðir sem gefur til kynna sjálfsöfnæmiseyðingu beta-frumna í brisinu) og að til staðar sé blóðsykurstruflun án viðvarandi hárra blóðsykurgilda (greinileg blóðsykurshækkun).

Teplizumab sem er virka efnið í Teizeild binst við virkjunarsameind á yfirborði T-frumna (tegund hvítra blóðfrumna) sem kallast CD3. Með því að bindast við CD3 gerir teplizumab T-frumur sem ráðast á og eyða beta-frumum óvirkar. Það hjálpar til við að viðhalda starfsemi beta-frumna og hægir á sjúkdómsframvindu SST1.

Vakni spurningar um verkun Teizeild eða um meðferðina með Teizeild skaltu ræða við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Teizeild

Ekki má nota Teizeild:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir teplizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræðið við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um alla sjúkdómskvilla áður en Teizeild er notað, þar á meðal ef um er að ræða:

- alvarlega sýkingu eða sýkingu sem gengur ekki til baka eða kemur ítrekað upp aftur.
- nýlega bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Teizeild getur haft áhrif á hversu vel bóluefni virka. Láttu lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita um meðferð með Teizeild áður en bólusetning fer fram. Læknirinn mun láta vita hvenær öruggt er að fá bólusetningu fyrir eða eftir meðferð með Teizeild, en það fer eftir gerð bóluefnisins.

Eftir að þér hefur verið gefið Teizeild

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

- Hita, ógleði, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk eða hækkuð gildi lifransíma í blóði, sem geta verið einkenni alvarlegs ástands sem kallast boðefnafár (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Hita, kuldahroll, þreytu, ógleði, uppköst, hósta, mæði, brjóstverk, bólgna eitla eða sársaukafullan bólguhnút sem er heitur viðkomu (ígerð). Þetta geta verið einkenni sýkingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Ofsakláða, útbrot, liðverk eða bjúg, kláða, sundl, hvæsandi öndun, öndunarerfiðleika eða þrota í tungu og vörum. Þetta geta verið einkenni ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Teizeild getur fækkað eítílfrumum, tegund hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Læknirinn mun láta taka blóðprufur til að mæla lifrarstarfsemi og heildarfjölda blóðfrumna áður en meðferð með Teizeild er hafin og meðan á henni stendur.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga

Læknirinn mun afhenda þér leiðbeiningar fyrir sjúklinga sem innihalda upplýsingar um hugsanlegar aukaverkanir, einkenni þeirra og leiðbeiningar um hvað skal gera ef þær koma fram. Lesið þær vandlega og leitið til læknisins ef spurningar vakna um meðferðina.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Teizeild hjá börnum yngri en 8 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Teizeild

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Teizeild getur valdið skaða hjá ófæddu barni.

- Hvorki er mælt með notkun Teizeild á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn.

Láttu lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Ekki er vitað hvort Teizeild berst í brjóstamjólk eða hvort það getur valdið skaða hjá barninu.

- Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Teizeild stendur og í 30 daga eftir gjöf síðasta skammtsins.

Akstur og notkun véla

Teizeild hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en þú hefur rætt um það við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Teizeild inniheldur natríum og pólýsorbati 80

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,10 mg af pólýsorbati 80 í hverju 2 ml hettuglasi og 0,025 mg af pólýsorbati 80 í hverju 0,5 ml hettuglasi, sem jafngildir 0,05 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknið frá því ef þú eða barnið eruð með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Teizeild

Gjöf Teizeild skal vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með aðgengi að viðeigandi lækningabúnaði til að meðhöndla alvarlegar aukaverkanir. Teizeild er gefið sem innrennsli (dreypi) í bláæð.

Læknirinn ákveður skammt Teizeild út frá líkamsyfirborði sjúklings, sem er aðferð við að mæla heildarstærð húðar líkamans.

Fjöldi Teizeild lyfjagjafa

Innrennslið er gefið einu sinni á dag í 14 daga. Hvert innrennsli tekur að minnsta kosti 30 mínútur.

Fyrstu 5 daga meðferðarinnar mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér önnur lyf til inntöku til að draga úr hættu á að boðefnafár komi fram.

Þessi lyf eru meðal annars:

- íbúprófen eða naproxen - eða önnur hitalækkandi lyf eins og parasetamól
- andhistamín lyf - notað við ofnæmi
- ógleðistillandi lyf

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef gefinn er of stór skammtur af Teizeild mun læknirinn veita meðferð við og hafa eftirlit með þeim aukaverkunum sem geta komið fram.

Ef innrennsli með Teizeild er sleppt

Ef þú missir af innrennsli mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur halda áfram með meðferðina næsta áætlaða meðferðardag. Það eru ekki gefin 2 innrennsli sama daginn.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur fylgjast með alvarlegum aukaverkunum sem og öðrum aukaverkunum sem geta komið fram og meðhöndla eins og þörf krefur meðan á meðferð með Teizeild stendur og eftir að henni lýkur.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar (geta haft áhrif hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Fækkun eitilfrumna (ein gerð hvítra blóðfrumna), samkvæmt mælingu með blóðprufu.

- Getur komið fram eftir fyrsta skammtinn.
- Getur haft áhrif á hversu vel líkaminn ræður við sýkingar.
- Í lengri og alvarlegri tilvikum um fækkun eitilfrumna getur næmi fyrir sýkingum aukist (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Teizeild“).
- Eftir fimmta skammtinn af Teizeild ætti fjöldi eitilfrumna að færast aftur í eðlilegt horf.

Algengar (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Boðefnafár

Merki og einkenni geta hafist á fyrstu 5 dögum meðferðar og eru meðal annars:

- hiti
- þreyta
- vöðva- og liðverkur
- ógleði
- höfuðverkur
- hækkun lifrarensíma í blóði og hækkun gallrauða (sem er niðurbrotsefni rauðra blóðkorna).

Sjaldgæfar (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sýkingar, með einkennum eins og hita, kuldahrolli, þreytu, ógleði, uppköstum, hósta, mæði, brjóstverk, bólgnum eitlum eða sársaukafullum bólgahnúti sem er heitur viðkomu (ígerð).
- Ofnæmi, með einkennum eins og ofsakláða, útbrotum, liðverk eða þrota, kláða, sundli, mæði, erfðleikum með andardrátt eða þrota í tungu og vörum.

Aðrar aukaverkanir

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar (geta haft áhrif hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lág gildi blóðflagna, sem hjálpa blóði að storkna (blóðflagnafæð)
- Lág gildi daufkyrninga, sem er tegund af hvítum blóðfrumum (daufkyrningafæð)
- Lág gildi hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)
- Lækkun blóðrauða (prótein í rauðum blóðfrumum sem flytja súrefni um líkamann)
- Höfuðverkur
- Uppköst
- Ógleði
- Hækkun á lifrarensímgildum
- Útbrot
- Kláði
- Hiti
- Þreyta

Algengar (geta haft áhrif hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hækkun gildi rauðkyrninga, tegundar hvítra blóðfrumna (rauðkyrningafjöld)
- Niðurgangur
- Kviðverkur (magaverkur)
- Hækkun á gildum gallrauða
- Húðkláði
- Rauð og upphleypt útbrot (ofsakláði)
- Húðflögnun
- Kuldahrollur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Endurkoma (Epstein-Barr veiru) einkirningasóttar
- Verkur
- Veikindi

Ef fram koma lifrarkvillar, alvarleg sýking eða fjöldi blóðfrumna helst of lágur geta lækinnir eða hjúkrunarfræðingur ákveðið að gera hlé á meðferð eða stöðvað meðferðina.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Teizeild

Lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur ber ábyrgð á geymslu lyfsins og förgun ónotaðs lyfs með réttum hætti. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Hettuglösinn mega ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið hettuglasið upprétt.

Eftir þynningu

Pokar fyrir innrennsli í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðuleika við notkun í 6 klukkustundir við stofuhita (15°C til 25°C).

Mælt er með að nota lyfið strax út frá örverufræðilegu sjónarmiði. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að standa lengur en í 6 klukkustundir við stofuhita (15°C til 25°C).

Innrennsli með sprautudælu

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðuleika við notkun í 12 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C), fylgt eftir með ekki meira en 6 klukkustundum við stofuhita (15°C til 25°C).

Mælt er með að nota lyfið strax út frá örverufræðilegu sjónarmiði. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að standa lengur en í 12 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C), fylgt eftir með ekki meira en 6 klukkustundum við stofuhita (15°C til 25°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Teizeild inniheldur

- Virka innihaldsefnið er teplizumab.
- Hvert hettuglas inniheldur annað hvort 2 mg eða 0,5 mg af teplizumabi.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru tvíbasískt natríumfosfat, einbasískt natríumfosfat, pólýsorbit 80 (E 433), natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Teizeild inniheldur natríum og pólýsorbit 80“).

Lýsing á útliti Teizeild og pakkningastærðir

Teizeild er innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi (1 mg/ml). Teizeild er tær og litlaus lausn. Teizeild er fáanlegt í öskju sem inniheldur 1, 10 og 14 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstrasse 50
65926 Frankfurt
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Norge

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf í bláæð

- Fyrir notkun er nauðsynlegt að þynna Teizeild. Þynningin fer fram með tveggja þrepa þynningaferli.

- Við undirbúning fyrir þynningu skal skoða hettuglasið/-glösin fyrir notkun (lausnin á að vera tær og litlaus). Ekki nota ef það sjást agnir eða litur.
- Undirbúningur skal fara fram að viðhafðri smitgát. Hvert hettuglas er eingöngu til notkunar fyrir stakan skammt.
- Hefjið innrennslið án tafar eftir þynningu. Ef notkun fer ekki fram strax á að geyma þynntu lausnina fyrir innrennslið (sjá fylgiseðil, kaflann „Hvernig geyma á Teizeild“).

Útreikningur skammts:

- Reiknið út líkamsyfirborð sjúklingsins (t.d. samkvæmt Mosteller formúlunni) fyrir meðferðina.
- Reiknið skammtinn út frá meðferðardegi með því að nota líkamsyfirborð sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

$$\text{Skammtur (x mÍkróg)} = \text{sólarhringsskammtur} \left(\frac{\text{x mÍkróg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{líkamsyfirborð (m}^2\text{)}$$

- Ákvarðið hvaða hettuglas/-glös skal nota út frá líkamsyfirborði sjúklings og útreiknuðum skammti.

Skref 1: Upphafsþynning (1:10)

- Athugið merkimiða hettuglassins áður en þynning er undirbúin.

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 2 mg/2 ml:

- Setjið 18 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar í:
 - Sæft hettuglas úr gleri
eða
 - Sæfðan innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC) með tví-(2-etylhexýl) þalati (DEHP) ≤50 ml.
eða
 - Sæfða sprautu (pólýprópýlen (PP), pólýkarbónat (PC) eða gler)

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 0,5 mg/0,5 ml:

- Setjið 4,5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar í:
 - Sæft hettuglas úr gleri
eða
 - Sæfðan innrennslispoka úr PVC með DEHP ≤25 ml.
eða
 - Sæfða sprautu (PP, PC eða gler)

- Fjarlægið lokið af hettuglasinu - Undirbúningstíminn er nú hafinn (sjá kafla 6.3).

Út frá skammtakröfum til samræmis við líkamsyfirborð gæti þurft að nota fleiri en eitt Teizeild hettuglas.

Í þessu tilviki skal tryggja að allur skammtur hvers dags sé í einum (1) innrennslispoka eða sprautu með því að:

- Útbúa aðskildar lausnir með upphafsþynningu fyrir hvert hettuglas
- Bæta heildarrúmmáli fyrir útreiknaða skammtinn í stakan innrennslispoka eða sprautu

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 2 mg/2 ml:

- Fjarlægið 2 ml af Teizeild úr hettuglasinu og bætið því rólega við 18 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Blandið varlega með því að snúa hettuglasinu rólega í hringi eða velta innrennslispokanum eða sprautunni fram og til baka. Nú inniheldur þynnta 20 ml lausnin 100 mÍkrógrömm (mÍkróg)/ml af teplizumabi.

Ef notað er hettuglas sem inniheldur 0,5 mg/0,5 ml:

- Fjarlægð 0,5 ml af Teizeild úr hettuglasinu og bætið því rólega við 4,5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Blandið varlega með því að snúa hettuglasinu rólega í hringi eða velta innrennslispokanum eða sprautunni fram og til baka. Nú inniheldur þynnta 5 ml lausnin 100 míkrogrömm (míkrogr)/ml af teplizumabi.

Fyrir báðar framsetningar styrkleikans:

- Reiknið út rúmmálið fyrir 100 míkrogr/ml Teizeild lausn (sem útbúin er í skrefi 1) sem á að þynna frekar í skrefi 2.

$$\text{Rúmmál upphafsþynningar, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Skammtur (x míkrogr)}}{100}$$

Skref 2: Lokapynning

Hægt er að gefa lausnina í bláæð eftir lokapynningu með tveimur mismunandi aðferðum: með innrennslispoka eða sem innrennslis með sprautudælu. Notið viðeigandi útreikning miðað við hvor aðferð er valin.

- Aðferð 1: Innrennslispoki fyrir lyfjagjöf í bláæð:
 - Dragið upp í sprautu af hæfilegri stærð það rúmmál þynntu lausnarinnar sem þarf fyrir útreiknaðan skammt viðkomandi dags úr 100 míkrogr/ml lausninni (sjá skref 1: Upphafspynning, 1:10).
 - Bætið innihaldi sprautunnar sem inniheldur skammtinn rólega út í innrennslispoka úr PVC með DEHP sem inniheldur 25 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar. Veltið innrennslispokanum varlega fram og til baka til að tryggja að lausnin blandist nægjanlega vel. Má ekki hrista.
 - Innrennslisgjöfin á að taka 30 mínútur að lágmarki. Með hliðsjón af þoli sjúklingsins má hægja á innrennslinu.
- Aðferð 2: Sprauta (PP eða PC) fyrir innrennslis í bláæð með sprautudælu [styrkleikabil 15 míkrogr/ml til 60 míkrogr/ml fyrir rúmmál til innrennslis sem er að hámarki 60 ml]:
 - Reiknið út hámarksrúmmál sem hægt er að gefa fyrir útreiknaðan skammt (samkvæmt meðferðardegi, skammti og líkamsyfirborði sjúklings) með því að nota að lágmarki 15 míkrogr/ml styrkleika innrennslis.

$$\text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml}) = \frac{\text{Skammtur (x míkrogr)}}{\text{Lágmarksstyrkleiki innrennslis 15 míkrogr/ml}}$$

- Reiknið út rúmmál saltvatnslausnar sem bæta á við í innrennslissprautuna.

- a) Ef útreiknað hámarksrúmmál sem á að gefa er ≤ 60 ml:

$$\text{Rúmmál}_{\text{saltvatns}}(\text{ml}) = \text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml}) - \text{Rúmmál}_{\text{upphafsþynningar, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Ef útreiknað hámarksrúmmál sem á að gefa er umfram 60 ml - hámarksrúmmál til innrennslis takmarkast við 60 ml.

$$\text{Rúmmál}_{\text{saltvatns}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Rúmmál}_{\text{upphafsþynningar, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mælið viðeigandi rúmmál saltvatnslausnarinnar og flytjið í innrennslissprautuna.

- Dragið upp í sprautu af hæfilegri stærð það rúmmál þynntu Teizeild lausnarinnar sem var reiknað út hér fyrir ofan (sjá rúmmál upphafsþynningar, 1:10) og bætið því í innrennslisprautuna.
- Veltið innrennslisprautunni varlega fram og til baka til að tryggja að lausnin blandist nægjanlega vel. Má ekki hrista.
- Festið innrennslisprautuna við sprautudælu. Notaðu þarf sprautudælu sem styður hraða allt niður í 1 ml/klukkustund.
- Gefið innrennslislið með sprautudælunni - **ekki má dæla úr sprautunni handvirkt**. Reiknið út innrennslishraðann (til að tryggja 30 mínútur að lágmarki). Hámarks innrennslishraði skal vera 2 ml/mín. (120 ml/klukkustund að hámarki). Raunhraðinn er breytilegur eftir því hvert innrennslisrúmmálið er, eins og sýnt er hér á eftir:

$$\text{Innrennslishraði (ml/mínútu)} = \frac{\text{Rúmmál}_{\text{innrennslis}}(\text{ml})}{30 \text{ mínútur}}$$

- Innrennslisgjöfin á að taka 30 mínútur að lágmarki. Með hliðsjón af þoli sjúklingins má hægja á innrennslinu.

Förgun

Fargið ónotaðri þynntri Teizeild lausn sem verður eftir í innrennslispoka úr PVC með DEHP, sprautu eða sæfðu glerhettuglasi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.