

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tezeild 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg teplizumab.

Elke flacon bevat 2 mg teplizumab in 2 ml concentraat (2 mg/2 ml).

Teplizumab is een monoklonaal antilichaam (gehumaniseerd IgG1-kappa) en wordt geproduceerd uit ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO, *Chinese hamster ovary*) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke flacon bevat 7,45 mg natrium en 0,10 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tezeild is geïndiceerd om het ontstaan van stadium 3 type 1-diabetes (T1D) te vertragen bij volwassen en pediatrische patiënten van 8 jaar en ouder met stadium 2 T1D.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tezeild moet worden toegediend door een zorgverlener die toegang heeft tot passende medische ondersteuning om mogelijke ernstige bijwerkingen te behandelen.

Laboratoriumbeoordeling en vaccinatie voorafgaand aan de start

- Voordat Tezeild wordt gestart, moeten een volledige bloedtelling en leverenzymtesten worden verkregen.
- Het gebruik van Tezeild wordt niet aanbevolen bij patiënten met (zie rubriek 4.4):
 - Lymfocytentelling minder dan $1,0 \times 10^9$ lymfocyten/l
 - Hemoglobine minder dan 100 g/l
 - Plaatjestelling minder dan 100×10^9 bloedplaatjes/l
 - Absolute neutrofielentelling minder dan $1,5 \times 10^9$ neutrofielen/l
 - Alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) hoger dan 2 keer de bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine hoger dan 1,5 keer ULN

- Laboratorium- of klinisch bewijs van acute infectie met het Epstein-Barr-virus (EBV) of cytomegalovirus (CMV)
 - Actieve ernstige infectie of chronische actieve infectie anders dan gelokaliseerde huidinfecties
- Alle leeftijdsgebonden vaccinaties moeten worden toegediend voordat Teizeild wordt gestart (zie rubriek 4.4 voor gedetailleerde richtlijnen).

Premedicatie

Premedicatie moet worden gebruikt voorafgaand aan de Teizeild-infusie gedurende de eerste 5 dagen van toediening, namelijk: (1) een niet-steroidaal ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) of paracetamol en (2) een antihistaminicum; terwijl (3) het gebruik van een anti-emeticum kan worden overwogen (zie rubriek 4.4). Indien nodig moeten aanvullende doseringen premedicatie toegediend worden.

Dosering

Teizeild moet worden toegediend via intraveneuze infusie (gedurende minimaal 30 minuten), met behulp van een op lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA) gebaseerde dosering, eenmaal daags gedurende 14 opeenvolgende dagen, en wel als volgt:

- Dag 1: 65 microgram/m²
- Dag 2: 125 microgram/m²
- Dag 3: 250 microgram/m²
- Dag 4: 500 microgram/m²
- Dag 5 tot en met 14: 1.030 microgram/m²

Gemiste dosis (doses)

Als een geplande Teizeild-infusie wordt gemist, moet de dosering worden hervat door alle resterende doses op opeenvolgende dagen toe te dienen om de 14-daagse behandelingskuur te voltooien.

Stopzetting van de behandeling

Tijdelijke stopzetting van de behandeling kan nodig zijn afhankelijk van de ernst van laboratoriumafwijkingen. Op basis van klinisch oordeel moet de behandeling worden gepauzeerd indien het aantal bloedplaatjes, het aantal neutrofielen of het hemoglobinegehalte significant daalt.

De dosisonderbreking mag niet langer duren dan 3 dagen. De dosering kan worden hervat door alle resterende doseringen op opeenvolgende dagen toe te dienen om de 14-daagse behandelingskuur te voltooien (bijv. als de dosering op dag 4 en 5 wordt gemist, kan de dosering op dag 6 opnieuw worden gestart met het doseringsniveau gespecificeerd voor dag 4).

De behandeling moet permanent worden gestaakt bij:

- Verhoogde leverenzymen (ALAT of ASAT hoger dan 5 keer ULN) of bilirubine hoger dan 3 keer ULN
- Langdurige ernstige lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocyten/l gedurende 1 week of langer)
- Klinisch relevante (oordeel van de arts op basis van de gegevens van de individuele patiënt) daling van het aantal bloedplaatjes, het aantal neutrofielen of het hemoglobinegehalte gedurende 3 opeenvolgende dagen
- Ontwikkeling van een ernstige infectie

Voor aanvullende informatie, zie rubriek 4.4 en 4.8.

Speciale populaties

Ouderen

In de medisch-wetenschappelijke onderzoeken waren geen oudere patiënten opgenomen (65 jaar en ouder).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht

Op BSA-gebaseerde dosering is vereist om de blootstelling van Teizeild over het lichaamsgewicht te normaliseren (zie “Dosering” en rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Teizeild bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Teizeild moet gedurende minimaal 30 minuten via intraveneuze infusie worden toegediend.

Twee doseringen mogen niet op dezelfde dag worden toegediend.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en aan het einde van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cytokinenrijgavesyndroom

Cytokinenrijgavesyndroom (*cytokine release syndrome*, CRS) is waargenomen in klinische onderzoeken bij patiënten die met teplizumab werden behandeld tijdens de behandelperiode en tot en met 28 dagen na de laatste toediening (zie rubriek 4.8). CRS-symptomen omvatten koorts, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, verhoogde ALAT, verhoogde ASAT en verhoogd totaal bilirubine. Deze symptomen traden meestal op tijdens de eerste 5 dagen van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Om CRS te beperken:

- antipyretica, antihistaminica en/of anti-emetica dienen te worden toegediend voorafgaand aan de behandeling (zie rubriek 4.2).
- leverenzymen en bilirubine dienen te worden gecontroleerd tijdens de behandeling, vaker in de eerste week. De behandeling dient te worden stopgezet bij patiënten bij wie ALAT of ASAT stijgt naar meer dan 5 keer de bovengrens van de norm (ULN) of bilirubine naar meer dan 3 keer de ULN.
- symptomen van CRS dienen te worden behandeld met antipyretica, antihistaminica en/of anti-emetica. Als zich ernstige CRS ontwikkelt, moet worden overwogen om de dosering tijdelijk te pauzeren gedurende 1-2 dagen (en de resterende doseringen dienen te worden toegediend op opeenvolgende dagen om de volledige 14-daagse kuur te voltooien). Als de CRS niet verbetert of als CRS ondanks de pauze toch terugkeert, kan stopzetting van de behandeling gerechtvaardigd zijn.

Ernstige infecties

Bacteriële en virale infecties zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met Teizeild, waaronder gastro-enteritis, cellulitis, longontsteking, abces, sepsis (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Teizeild wordt niet aanbevolen bij patiënten met actieve ernstige infectie of chronische infectie anders dan lokale huidinfecties. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie tijdens en na de behandeling. Als er een ernstige infectie ontstaat, dient deze op gepaste wijze te worden behandeld en dient Teizeild te worden gestaakt.

Lymfopenie

In klinische onderzoeken ontwikkelde 75% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld lymfopenie. Bij de meeste patiënten die lymfopenie ontwikkelden, begonnen de lymfocytenwaarden zich na de vijfde behandelingsdag te herstellen en keerden ze binnen twee weken na voltooiing van de behandeling, zonder onderbreking van de dosering, terug naar de waarden van vóór de behandeling (zie rubriek 4.8).

Het aantal witte bloedcellen dient te worden gecontroleerd gedurende de behandelperiode. Als er langdurige ernstige lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9$ cellen/l gedurende 1 week of langer) optreedt, dient behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Acute overgevoeligheidsreacties, waaronder serumziekte, angio-oedeem, urticaria, uitslag, braken en bronchospasme, traden op bij patiënten die met Teizeild werden behandeld. Gegeneraliseerde huidreacties en anafylaxie zijn opgetreden bij ten minste één patiënt (zie rubriek 4.8). Als er ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, dient Teizeild te worden gestaakt en moet onmiddellijk een behandeling worden gegeven.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende verzwakte vaccins bij patiënten die met Teizeild worden behandeld, is niet onderzocht. Daarnaast kan Teizeild de immuunrespons op vaccinatie verstoren en de werkzaamheid van het vaccin verminderen.

- Alle leeftijdsgebonden vaccinaties dienen te worden toegediend voordat met Teizeild wordt gestart (zie rubriek 4.2).
- Geïnactiveerde of mRNA-vaccinaties worden niet aanbevolen binnen 2 weken voorafgaand aan behandeling, tijdens de behandeling of tot 6 weken na voltooiing van behandeling.
- Levende verzwakte vaccinaties worden niet aanbevolen binnen 8 weken voorafgaand aan de start van de behandeling, tijdens de behandeling of tot 52 weken na voltooiing van de behandeling.

Glucosecontrole

Bloedglucose evenals tekenen en symptomen van hypoglykemie of hyperglykemie moeten worden gecontroleerd en diabetes moet worden behandeld volgens de huidige praktijkrichtlijnen.

Andere overwegingen

Patiënten mogen geen diabetes type 2 (T2D) hebben of secundaire dysglykemie die verband houdt met een andere ziekte dan T1D (bijv. diabetes als gevolg van medicatie of een operatie, monogene diabetes).

Hulpmiddelen voor educatief/veiligheidsadvies

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met Teizeild, moeten bekend zijn met de beschikbare richtlijnen voor het veilige gebruik van dit geneesmiddel en patiënten informeren over de mogelijke risico's van het gebruik van Teizeild.

- Gids voor risicobeperking voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Gids voor risicobeperking voor patiënten: Patiëntengids – te verstrekken aan patiënten door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Teizeild wordt toegediend in een intraveneuze natriumchlorideoplossing van 0,9% (zie rubriek 6.6).

Polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 0,10 mg polysorbaat 80 in elke flacon, wat overeenkomt met 0,05 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Teizeild moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met gelijktijdige geneesmiddelen die geassocieerd worden met significante leverafwijkingen, cytopenieën en met andere immuunmodulatoren.

Bij gebruik van Teizeild kan het cytokinenvrijgavesyndroom optreden, gepaard gaande met een lichte en voorbijgaande stijging van de IL-6-concentraties.

Van Teizeild worden geen relevante cytochroom P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties verwacht.

Teizeild kan de immuunrespons op vaccinatie verstoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling met teplizumab en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van de behandeling. Teizeild wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar van het gebruik van teplizumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Teizeild wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teplizumab al dan niet wordt uitgescheiden in moedermelk. Toxicologische gegevens bij dieren suggereren uitscheiding van teplizumab in de melk van zogende muizen (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet

worden gestaakt tijdens behandeling met Teizeild en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor teplizumab over de effecten op de vruchtbaarheid. De vruchtbaarheid en voortplantingsprestaties werden niet beïnvloed bij vrouwelijke en mannelijke muizen die werden behandeld met een surrogaat voor antimuis-CD3-antilichaam (zie rubriek 5.3).

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

Teizeild heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren lymfopenie (75%), leukopenie (58%), neutropenie (37%) en uitslag (36%). De meest voorkomende ernstige bijwerking was het cytokinenvrijgavesyndroom (0,9%). Andere ernstige bijwerkingen waren verhoogde alanine-aminotransferase (0,2%), verhoogde aspartaataminotransferase (0,2%), lymfopenie (0,2%), neutropenie (0,2%) en infectie (0,2%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die optraden bij patiënten in de gepoolde veiligheidsanalyse van klinische onderzoeken en postmarketingsetting worden weergegeven in tabel 1 per MedDRA-systeem/orgaanklasse, gepresenteerd volgens de frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie			
	Ze er vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Infecties ¹	Reactivering van het Epstein-Barr-virus
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, verlaagd hemoglobine	Eosinofilie		
Immuunsysteemaandoeningen		Cytokinenvrijgavesyndroom	Overgevoeligheid ¹	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Overgeven, misselijkheid	Diarree, buikpijn		

Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaat-aminotransferase	Verhoogd bilirubine		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, Pruritus	Maculopapulaire uitslag, jeukende uitslag, urticaria, huidexfoliatie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, vermoeidheid	Koude rillingen		Pijn, ziekte

¹ Gemeld als ernstig – zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokinenrijgavesyndroom (CRS)

In onderzoek TN-10 werd CRS gemeld bij 2% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld.

In de pool van 7 klinische onderzoeken ontwikkelde 6% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld CRS. Bij 14% van deze patiënten werd CRS als ernstig gemeld (zie rubriek 4.4).

Verhoogde levertransaminasen werden vaker waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Teizeild en bij wie sprake was van CRS.

Ernstige infecties

In onderzoek TN-10 werden ernstige infecties (cellulitis, gastro-enteritis, longontsteking, wondinfectie) gemeld bij 9% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld.

In de pool van 7 klinische onderzoeken werden ernstige infecties gemeld bij 3,1% van de patiënten die werden behandeld met Teizeild, waaronder gastro-enteritis, cellulitis, pneumonie, abces, sepsis en infectieuze mononucleose.

Lymfopenie

In onderzoek TN-10 werd lymfopenie gemeld bij 73% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld. De gemiddelde lymfocytentelling nadir trad op dag 5 van de behandeling op, met herstel en terugkeer naar de uitgangswaarde in week 6 (zie rubriek 4.4).

In de pool van 7 klinische onderzoeken trad ernstige lymfopenie op ($< 0,5 \times 10^9$ cellen/l) die 1 week of langer duurde bij 2% van de patiënten die werden behandeld met Teizeild, en 0,5% van de patiënten stopte permanent met de behandeling vanwege lymfopenie.

Uitslag en overgevoeligheidsreacties

Er werden overgevoeligheidsreacties gemeld met Teizeild in onderzoek TN-10. Serumziekte werd waargenomen bij 2% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld.

In de pool met patiënten van 7 klinische onderzoeken:

- werd anafylaxie (met hypoxie en bronchospasme) waargenomen bij één patiënt die werd behandeld met Teizeild en die in het ziekenhuis werd opgenomen.
- werd angio-oedeem (periorbitaal en gezichtsoedeem) waargenomen bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met Teizeild.
- werd perifeer en gegeneraliseerd oedeem gemeld bij 1,2% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld.
- werd uitslag waargenomen bij 36% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld. 0,3% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld, had ernstige uitslag.
- werd urticaria gemeld bij 2,7% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld.

- werden overgevoelighedsreacties gemeld bij 1% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld. Minder dan 0,1% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld, had een ernstige overgevoelighedsreactie.

Hemoglobine verlaagd en trombocytopenie

In de pool van 7 klinische onderzoeken werd verlaagd hemoglobine gemeld bij 23% van de patiënten die werden behandeld met Teizeild, en trombocytopenie werd gemeld bij 17% van de patiënten die werden behandeld met Teizeild; herstel trad op binnen 2 tot 4 weken na de behandeling. In klinische onderzoeken stopte 1,2% van de patiënten met de behandeling met Teizeild vanwege hemoglobinewaarden van minder dan 85 g/l (of een daling van meer dan 20 g/l tot een waarde van minder dan 100 g/l) en 1% stopte met Teizeild vanwege een plaatjestelling van minder dan 50×10^9 bloedplaatjes/l.

Verhoogde leverenzymen en bilirubine

Verhoogde leverenzymen en bilirubine werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Teizeild, zowel in de context van CRS als bij patiënten zonder CRS. Bij laboratoriumanalyse was bij 7,8% van de patiënten die met Teizeild werden behandeld sprake van een piek-ALAT van meer dan 3 keer de ULN. Voor ASAT was bij 5,3% van de met Teizeild behandelde patiënten sprake van een piek-ASAT van meer dan 3 keer de ULN. De meeste gevallen van verhoogde leverenzymen waren van voorbijgaande aard en verdwenen 1-2 weken na de behandeling.

Immunogeniciteit

De waargenomen incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies* [ADA]) is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de test. Verschillen in testmethoden maken een betekenisvolle vergelijking onmogelijk van de incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen in de hieronder beschreven onderzoeken met de incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen in andere onderzoeken.

In het placebogecontroleerde onderzoek bij patiënten van 8 jaar en ouder met stadium 2 T1D (onderzoek TN-10) (zie rubriek 5.1), ontwikkelde ongeveer 57% van de met Teizeild behandelde patiënten tijdens de behandeling anti-teplizumab-antilichamen, waarvan 46% neutraliserende antistoffen ontwikkelde.

Op basis van de beschikbare gegevens kan geen definitieve conclusie worden getrokken om de effecten van ADA op de farmacokinetiek, farmacodynamiek of werkzaamheid van Teizeild te karakteriseren.

Pediatrische patiënten

Immunogeniciteitsgegevens bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering met teplizumab.

Er is geen specifiek tegengif bekend voor een overdosis Teizeild. In geval van een overdosis moet de patiënt gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk alle gepaste maatregelen worden genomen. Klinische beoordeling dient plaats te vinden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere geneesmiddelen bij diabetes, ATC-code: A10XX01

Werkingsmechanisme

Teplizumab bindt aan CD3 (een celoppervlakte-antigeen dat aanwezig is op T-lymfocyten) en vertraagt de ziekteprogressie bij patiënten met stadium 2 T1D. Het mechanisme kan gedeeltelijke agonistische signalering omvatten, wat leidt tot deactivering van autoreactieve CD8-positieve T-lymfocyten en vermindert immuungemedieerde bètaceldood. Teplizumab leidt tot een toename van het aantal CD8-positieve T-cellen met tekenen van uitputting in perifeer bloed.

Farmacodynamische effecten

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat teplizumab zich tijdens de behandeling bindt aan CD3-moleculen op het oppervlak van zowel CD4-positieve als CD8-positieve T-cellen, met internalisatie van het teplizumab/CD3-complex vanuit het oppervlak van T-cellen. Farmacodynamische effecten omvatten voorbijgaande lymfopenie met een vermindering van circulerende T-cellen met een nadir op de 5^e dag van toediening, tijdens een 14-daagse kuur met teplizumab (zie rubriek 4.4). De blootstelling-responsrelatie van teplizumab en het tijdsverloop van de farmacodynamische respons voor de veiligheid en werkzaamheid van teplizumab zijn niet volledig gekarakteriseerd.

Doelpatiëntenpopulatie

Teplizumab is geïndiceerd bij volwassen en pediatrische patiënten van 8 jaar en ouder met een diagnose van stadium 2 T1D.

Stadium 2 T1D bevestigd door:

- Ten minste twee positieve testen voor Langerhanseilandjes-autoantistoffen
- Dysglykemie zonder manifeste hyperglykemie

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van teplizumab werd onderzocht in het volgende klinische onderzoek:

Onderzoek TN-10

Een gerandomiseerd, dubbelblind, voorvalgestuurd, placebogecontroleerd onderzoek bij 76 patiënten van 8 tot 49 jaar met stadium 2 T1D. Stadium 2 T1D werd gedefinieerd als aanwezigheid van beide van de volgende kenmerken:

1. Twee of meer van de volgende autoantilichamen tegen de eilandjes van Langerhans:
 - Glutaminezuurdecarboxylase 65- (GAD-) autoantilichamen
 - Insuline-autoantilichaam (IAA)
 - Insulinoom-geassocieerd antigeen 2-autoantilichaam (IA-2A)
 - Zinktransporter 8-autoantilichaam (ZnT8)
 - Eilandcel-autoantilichaam (ICA)
2. Dysglykemie bij orale glucosetolerantietesten

In dit onderzoek werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om gedurende 14 dagen eenmaal daags teplizumab of placebo toegediend te krijgen via een intraveneuze infusie. De 2 behandelgroepen waren:

- Groep 1: Dagelijkse intraveneuze doses van 51 microgram/m², 103 microgram/m², 207 microgram/m² en 413 microgram/m² op respectievelijk onderzoeksdagen 0 tot 3, en 1 dosis

van 826 microgram/m² op elk van onderzoeksdagen 4 tot 13. De totale dosis voor de kuur van 14 dagen was ongeveer 9.034 microgram/m².

- Groep 2: Alleen intraveneuze placebo.

Patiënten in de teplizumab-groep hadden een totale blootstelling aan het geneesmiddel die vergelijkbaar was met de totale blootstelling aan het geneesmiddel die wordt bereikt met de aanbevolen totale dosis teplizumab (zie rubriek 4.2). Het primaire werkzaamheidseindpunt in dit onderzoek was de tijd vanaf randomisatie tot ontwikkeling van stadium 3 T1D-diagnose.

Basiskkenmerken van de patiënten

In dit onderzoek was 45% vrouw en was de mediane leeftijd 14 jaar (72% was < 18 jaar). De kenmerken van de patiënten worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Kenmerken bij baseline van volwassen en pediatrische patiënten van 8 jaar en ouder met stadium 2 T1D (onderzoek TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Leeftijdsgroep		
≥ 18 jaar	34%	19%
< 18 jaar	66%	81%
Kwartielen voor pediatrische leeftijdsgroepen		
8 tot < 11 jaar	21%	25%
11 tot < 14 jaar	27%	31%
14 tot < 18 jaar	18%	25%
Glucose, mg/dl²		
mediaan (min, max)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
OGTT 30 minuten, mediaan (min, max)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
OGTT 60 minuten, mediaan (min, max)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
OGTT 90 minuten, mediaan (min, max)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
OGTT 120 minuten, mediaan (min, max)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA1c (%)		
mediaan (min, max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/-DR4		
Zowel DR3 als DR4	25%	22%
Alleen DR3	23%	25%
Alleen DR4	36%	44%
Noch DR3, noch DR4	11%	9%
Niet geanalyseerd	5%	0
Autoantilichaamtype positief		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Autoantilichamen positief (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Intent-to-treat- (ITT-) populatie

² De glucosegegevens zijn de waarden van het oppervlak onder de tijd-concentratiecurve (AUC) van de orale glucosetolerantietest (OGTT).

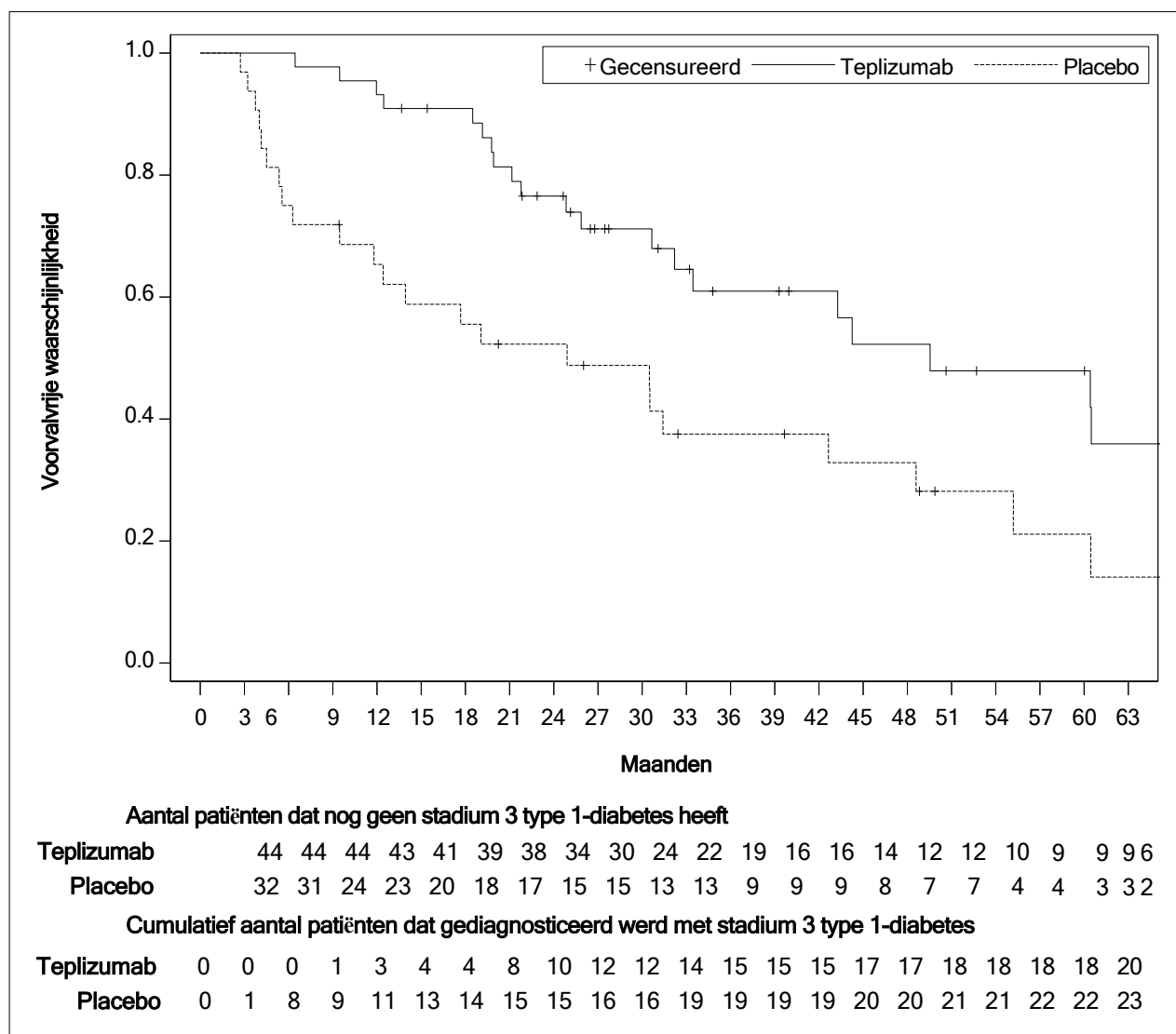
Afkortingen: HbA1c = hemoglobine A1c, SD = standaardafwijking, HLA = humaan leukocytenantigeen, GAD65 = glutaminezuurdecarboxylase 65- (GAD-) autoantilichaam, IAA = insuline-autoantilichaam, IA-2A = insulinegeassocieerd antigeen 2-autoantilichaam, ZnT8 = zinktransporter 8-autoantilichaam, ICA = eilandcel-autoantilichaam.

Werkzaamheidsresultaten

In onderzoek TN-10 werd stadium 3 T1D gediagnosticeerd bij 20 (45%) van de patiënten die werden behandeld met teplizumab en bij 23 (72%) van de patiënten die werden behandeld met placebo. Een Cox-proportioneel-risicomodel, gestratificeerd naar leeftijd en status van de orale glucosetolerantietest bij randomisatie, toonde aan dat de mediane tijd tussen randomisatie en diagnose van stadium 3 T1D 50 maanden was in de teplizumab-groep en 25 maanden in de placebogroep, een verschil van 25 maanden. Met een mediane opvolgtijd van 51 maanden resulteerde de behandeling met teplizumab in een statistisch significante vertraging in de ontwikkeling van stadium 3 T1D; hazardratio 0,41 (95%-BI: 0,22 tot 0,78; $p = 0,0066$) (afbeelding 1).

Onderzoek TN-10 was niet ontworpen om te beoordelen of er verschillen waren in de werkzaamheid tussen subgroepen op basis van demografische kenmerken of baselinekenmerken van de ziekte.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-curve van de tijd tot diagnose van stadium 3 T1D bij volwassen en pediatrische patiënten van 8 jaar en ouder met stadium 2 T1D per behandelgroep (onderzoek TN-10)¹



¹ ITT-populatie

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Teizeild dat teplizumab bevat in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van stadium 3 van diabetes mellitus type 1 zoals vastgesteld in het pediatrich implementatieplan (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De steady-stateconcentraties van teplizumab worden naar verwachting niet bereikt tijdens de 14-daagse kuur met teplizumab.

Absorptie

Er is geen informatie over absorptie aangezien teplizumab intraveneus wordt toegediend.

Distributie

Er zijn geen eiwitbindende onderzoeken uitgevoerd aangezien teplizumab een monoklonaal antilichaam is.

Metabolisme

Teplizumab wordt naar verwachting via katabole routes omgezet in kleine peptiden.

Eliminatie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd is ongeveer 3 dagen.

Speciale populaties

Leeftijd

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van teplizumab waargenomen op basis van leeftijd (8 tot 35 jaar).

Geslacht

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van teplizumab waargenomen op basis van geslacht.

Ras

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van teplizumab waargenomen op basis van raciale groepen (blank, Aziatisch).

Lichaamsgewicht

BSA-gebaseerde dosering normaliseert de blootstelling aan teplizumab voor alle lichaamsgewichten.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van teplizumab te beoordelen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van teplizumab te beoordelen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van teplizumab bij kinderen jonger dan 8 jaar is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het genotoxische, inclusief mutagene, potentieel van teplizumab te beoordelen. Als antilichaam zal teplizumab naar verwachting geen directe interactie aangaan met DNA. Er zijn geen langetermijnonderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van teplizumab te beoordelen. Op basis van de beoordeling van het geheel aan bewijs en het voorgestelde immunomodulerende werkingsmechanisme op de lange termijn kan een zeer laag potentieel carcinogeniteitsrisico niet volledig worden uitgesloten.

Ontwikkelings- en voortplantingstoxiciteit

Niet-klinische onderzoeken bij muizen met een surrogaatantilichaam gericht tegen murien CD3 wijzen op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling.

In een onderzoek naar de embryonale en foetale ontwikkelingstoxiciteit bij zwangere muizen door middel van subcutane injecties met doses van 0, 0,03, 0,3 of 20 mg/kg op de 6e, 10e en 14e dag van de dracht, trad bij de groep die 20 mg/kg kreeg toegediend een toename op van het aantal implantatieverliezen in aanwezigheid van maternale toxiciteit.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit bij zwangere muizen, waarbij vanaf drachtdag 6 tot lactatiedag 19 om de 3 dagen doses van 0, 0,3, 3 of 20 mg/kg werden toegediend, werd geen maternale toxiciteit of verhoogde incidentie van postimplantatieverlies waargenomen. Bij een dosis van 20 mg/kg werden bij de nakomelingen op postnatale dag 35 en 84 een afname van de T-celpopulaties en een toename van de B-cellen waargenomen, evenals een afname van de adaptieve immuunrespons op 'keyhole limpet'-hemocyanine (KLH). Het surrogaatantilichaam was in het serum van de nakomelingen aanwezig in een concentratie van minder dan 1,5% van die in het serum van de moeder bij de hoge dosis. Er werd een tendens naar verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij de nakomelingen van moederdieren bij 20 mg/kg.

De vruchtbaarheid en voortplantingsprestaties bleven ongewijzigd bij vrouwelijke en mannelijke muizen die een murien surrogaat-antimuis-CD3-antilichaam kregen toegediend via subcutane route in doses tot 20 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dibasisch natriumfosfaat
Monobasisch natriumfosfaat
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Tezeild mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Incompatibele materialen:

- Intraveneuze infuuszakken van ethyleen-propyleencopolymer (EPC) en polypropyleen (PP)
- Lichtbestendige infusiesets
- Voor Tezeild-doses < 68 microgram: mengsel van polyethyleen (PE) en polyolefine (PO)

Dit geneesmiddel moet worden bereid en toegediend volgens de instructies in rubriek 4.2 en rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Na verdunning

IV-infuuszakken

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Infusies op basis van spuiten

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2°C tot 8°C), gevolgd door maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2°C tot 8°C), gevolgd door maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Rechttop bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tezeild wordt geleverd in een flacon van 2 ml van type 1-borosilicaatglas met een butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een gekleurde polypropyleen flip-offdop.

Verpakkingsgroottes van 1, 10 of 14 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vorbereiding voor intraveneuze toediening

- Tezeild moet vóór gebruik verdund worden. Hiervoor is een verdunningsproces in twee stappen nodig.
- Als voorbereiding op verdunning inspecteert u de flacon visueel voorafgaand aan het gebruik (de oplossing moet helder en kleurloos zijn). Niet gebruiken als u deeltjes of kleuring waarneemt.

- Maak klaar met behulp van een aseptische techniek. Elke flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Start de infusie onmiddellijk na verdunning. Indien niet direct gebruikt, bewaar de verdunde oplossing voor infusie volgens de instructies in rubriek 6.3.

Stap 1: Eerste verdunning (1:10)

- Bereid 18 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) in een:
 - Steriele glazen flacon
 - of
 - Steriele infuuszak van polyvinylchloride (PVC) met di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)
 - of
 - Steriele spuit (polypropyleen [PP], polycarbonaat [PC] of glas)
- Verwijder de dop van de flacon – dit is de starttijd van de bereiding (zie rubriek 6.3).

Op basis van BSA-doseringsvereisten (bijv. $> 1,94 \text{ m}^2$) kunnen twee (2) Teizeild-flacons nodig zijn voor de dagen 5 tot en met 14.

In dit geval, om ervoor te zorgen dat de volledige dosis voor elke dag in één (1) infuuszak of spuit zit:

- Bereid twee (2) verdunningsoplossingen.
 - Voeg het cumulatieve volume voor de berekende dosis toe aan een enkele infuuszak of spuit.
- Verwijder 2 ml Teizeild uit de flacon en voeg langzaam toe aan de 18 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%). Meng voorzichtig door de flacon langzaam rond te draaien of de infuuszak of spuit heen en weer te bewegen. De resulterende 20 ml verdunde oplossing bevat 100 microgram (mcg)/ml teplizumab.
- Bereken vóór behandeling de BSA van de patiënt (bijv. met behulp van de formule van Mosteller).
- Aan de hand van de BSA van de patiënt, bereken de dosis op basis van de behandeldag (zie rubriek 4.2).

$$\text{Dosis (x mcg)} = \text{Dagelijkse doseringsniveau} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Bereken het volume Teizeild-oplossing van 100 mcg/ml (bereid in stap 1) dat verder moet worden verdund in stap 2.

$$\text{Volume van de eerste verdunning, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{100}$$

Stap 2: Laatste verdunning

Er zijn twee verschillende methoden voor intraveneuze toediening van de uiteindelijke verdunning: infuuszak of infusie met spuitpomp. Gebruik de juiste berekening, afhankelijk van de geselecteerde methode.

- Infuuszak voor intraveneuze toediening:
 - Gebruik een spuit van de juiste grootte (bijv. 5 ml) om het volume verdunde oplossing op te trekken dat nodig is voor de berekende dosis van die dag uit de 100 mcg/ml-oplossing (zie stap 1: Eerste verdunning, 1:10).
 - Voeg langzaam de inhoud van de spuit met de dosis toe aan een infuuszak (van PVC met DEHP) die 25 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) bevat. Beweeg de infuuszak voorzichtig heen en weer om ervoor te zorgen dat de oplossing voldoende mengt. Niet schudden.
 - De infusietoediening duurt minimaal 30 minuten. De snelheid kan worden vertraagd omwille van de verdraagbaarheid door de patiënt.

- Spuit (PP, PC of glas) voor intraveneuze infusie via spuitpomp (concentratiebereik 15 mcg/ml tot 60 mcg/ml):
 - Bereken het maximale volume dat kan worden toegediend voor de berekende dosis (op basis van behandelingsdag, dosis en BSA van de patiënt) met behulp van een minimale infusieconcentratie van 15 mcg/ml.

$$\text{Volume}_{\text{infusie}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{\text{Minimale infusieconcentratie 15 mcg/ml}}$$

- Bereken het volume zoutoplossing dat aan de infusiespuit moet worden toegevoegd:
 - a) Als het berekende maximale toe te dienen volume ≤ 60 ml is:

$$\text{Volume}_{\text{zoutoplossing}}(\text{ml}) = \text{Volume}_{\text{infusie}}(\text{ml}) - \text{Volume}_{\text{eerste verdunning, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Als het berekende maximale toe te dienen volume > 60 ml is, wordt het maximale infusievolume beperkt tot 60 ml.

$$\text{Volume}_{\text{zoutoplossing}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volume}_{\text{eerste verdunning, 1:10}}(\text{ml})$$

- Meet het juiste volume zoutoplossing en breng deze over naar de infusiespuit.
- Gebruik een spuit van de juiste grootte (bijv. 5 ml) om het hierboven berekende volume verdunde Teizeild-oplossing op te trekken (zie volume van eerste verdunning, 1:10) en voeg deze toe aan de infusiespuit.
- Beweeg de infusiespuit voorzichtig heen en weer om ervoor te zorgen dat de oplossing voldoende mengt. Niet schudden.
- Bevestig de infusiespuit aan een spuitpomp. De spuitpomp moet snelheden van slechts 1 ml/uur ondersteunen.
- Voer de infusie uit met een spuitpomp – **duw de spuit niet met de hand in**. Bereken de infusiesnelheid (en zorg voor een infusieduur van minimaal 30 minuten). De maximale infusiesnelheid moet 2 ml/min zijn (maximaal 120 ml/uur). De werkelijke snelheid varieert op basis van het volume van de infusie, zoals hieronder weergegeven.

$$\text{Infusiesnelheid (ml/minuut)} = \frac{\text{Volume}_{\text{infusie}}(\text{ml})}{30 \text{ minuten}}$$

- De infusietoediening duurt minimaal 30 minuten. De snelheid kan worden vertraagd omwille van de verdraagbaarheid door de patiënt.

Deze stappen kunnen worden gevolgd als u een steriele glazen flacon gebruikt voor het bereiden van de verdunning in plaats van een spuit (voor intraveneuze infusie via een spuitpomp). Bij de berekeningen moet rekening worden gehouden met overvulling.

Verwijdering

Het ongebruikte deel van de resterende verdunde Teizeild-oplossing in de infuuszak (van PVC met DEHP), de spuit of steriele glazen flacon moet weggegooid worden.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Teizeild in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma. Het educatieve programma is gericht op het verstrekken van informatie over de risico's die gepaard gaan met het gebruik van Teizeild en hoe u deze kunt beheren.

De MAH dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Teizeild op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's) en patiënten/verzorgers die Teizeild zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang hebben tot / voorzien worden van de volgende voorlichtingsmaterialen/veiligheidsadviesmiddelen, die via beroepsorganisaties moeten worden verspreid:

- Gids voor risicobeperking voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Gids voor risicobeperking voor patiënten: Patiëntengids

Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het doel is om ervoor te zorgen dat (bij het voorschrijven en starten van de behandeling met teplizumab) een gesprek plaatsvindt tussen de voorschrijvende/behandelende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de patiënt / wettelijke vertegenwoordiger over specifieke informatie en belangrijke aanbevelingen met betrekking tot de behandeling met teplizumab. Deze hebben betrekking op de volgende veiligheidsproblemen:

- Cytokinenvrijgavesyndroom;
- Lymfopenie;
- Ernstige infecties.

De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevat de volgende belangrijke elementen:

- Informatie met betrekking tot de vereiste om patiënten premedicatie te geven, het totale bloedbeeld en leverenzymen te controleren vóór, tijdens of na de behandeling;
- Richtlijnen voor vaccinatie vóór of na de behandeling.

Patiëntengids

Het doel van deze gids is dat patiënten die worden behandeld met teplizumab en hun wettelijke vertegenwoordiger de risico's in verband met het gebruik van teplizumab kennen en de tekenen en symptomen kunnen herkennen die indicatief zijn voor die risico's.

Bij aanvang van de behandeling wordt de patiëntengids door de beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg aan de patiënt / wettelijke vertegenwoordiger verstrekt (die de patiënt moet bewaren en kan delen met andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die bij de behandeling betrokken zijn). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen deze patiëntengids downloaden in landen waar deze beschikbaar is. De patiëntengids helpt de patiënt de volgende veiligheidsproblemen te identificeren:

- Cytokinenvrijgavesyndroom;
- Lymfopenie;
- Ernstige infecties.

De patiëntengids bevat de volgende belangrijke elementen:

- Informatie om de patiënt voor te lichten over tekenen/symptomen die indicatief kunnen zijn voor deze risico's en de noodzaak om deze aan zijn/haar arts of verpleegkundige te melden als deze zich voordoen;
- Richtlijnen voor vaccinaties vóór of na de behandeling;
- Aanbeveling voor de patiënt / wettelijke vertegenwoordiger om de bijsluiter (*package leaflet*, PL) grondig te lezen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Teizeild 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
teplizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 2 mg teplizumab in 2 ml concentraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dibasisch natriumfosfaat, monobasisch natriumfosfaat, polysorbaat 80 (E 433), natriumchloride, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon, 2 mg/2 ml
10 flacons, 2 mg/2 ml
14 flacons, 2 mg/2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Alleen voor eenmalig gebruik.
Intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
[QR-code op te nemen]
teizeild.info.sanofi

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid na verdunning.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

EU/1/25/1998/001 1 flacon
EU/1/25/1998/002 10 flacons
EU/1/25/1998/003 14 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Teizeild 1 mg/ml steriel concentraat
teplizumab
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg/2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tezeild 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie teplizumab

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Tezeild is een geneesmiddel dat de werkzame stof teplizumab bevat. Teplizumab is een monoklonaal antilichaam, een type eiwit dat is ontworpen om een doel te herkennen en eraan te binden.

Tezeild wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 8 jaar en ouder die stadium 2 type 1-diabetes (T1D) hebben. Het wordt gebruikt om het begin van stadium 3 T1D te vertragen bij deze patiënten.

Diabetes type 1 (T1D) is een auto-immuunziekte die optreedt wanneer uw eigen immuunsysteem (de lichaamseigen afweer) per ongeluk cellen in de alvleesklier aanvalt (bètacellen genoemd) die insuline maken (een hormoon dat de hoeveelheid glucose (suiker) in het bloed reguleert). Na verloop van tijd leidt dit tot een totaal gebrek aan insuline in het lichaam.

Diabetes type 1 ontwikkelt zich in drie stadia. In stadium 1 zijn uw bloedsuikerwaarden normaal en heeft u geen klachten. In stadium 2 beginnen uw bloedsuikerwaarden te stijgen en ongewoon te worden. In stadium 3 kan uw lichaam zelf niet genoeg insuline aanmaken om uw bloedsuikerwaarden te reguleren. En heeft u insulinebehandeling nodig om de ziekte onder controle te houden.

Voordat wordt gestart met Tezeild behandeling zal uw arts bevestigen dat u diabetes type 1 in stadium 2 heeft. Dit is het geval als u positief test op 2 of meer autoantilichamen (een type eiwit dat door het afweersysteem wordt aangemaakt en dat erop wijst dat uw afweersysteem bepaalde cellen in de alvleesklier (bètacellen) aanvalt) en als u dysglykemie heeft zonder dat de bloedsuikerspiegel aanhoudend hoog is (openlijke hyperglykemie).

De werkzame stof in Tezeild, teplizumab, bindt zich aan een activerend molecuul op het oppervlak van T-cellen (een type witte bloedcel) dat bekend staat als CD3. Door zich aan CD3 te binden, deactiveert teplizumab de T-cellen die bètacellen aanvallen en vernietigen, wat helpt om de bètacelfunctie te behouden en het erger worden van diabetes type 1 te vertragen.

Heeft u vragen over hoe Teizeild werkt of over uw behandeling met Teizeild, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

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

Teizeild mag niet worden toegediend

- als u allergisch bent voor teplizumab of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact met uw arts, verpleegkundige of apotheker over al uw medische ziektes voordat u Teizeild krijgt toegediend. Ook als u:

- een erge infectie hebt – of een infectie die niet verdwijnt of steeds terugkomt.
- pas een vaccinatie heeft gehad of binnenkort een vaccinatie gaat krijgen. Teizeild kan van invloed zijn op hoe goed een vaccin werkt. Vertel uw arts, verpleegkundige of apotheker dat u met Teizeild wordt behandeld voordat u een vaccin krijgt toegediend. Afhankelijk van het type vaccin zal uw arts u vertellen wanneer u veilig een bepaald vaccin kunt krijgen vóór en na de behandeling met Teizeild.

Nadat u Teizeild heeft gekregen

Vertel het uw arts of verpleegkundige direct als u een van de volgende klachten heeft:

- Koorts, misselijk zijn, moe zijn, hoofdpijn, spierpijn (myalgie), gewrichtspijn (artralgie) of verhoogde leverenzymen in uw bloed. Dit kunnen tekenen en symptomen zijn van een erge ziekte die cytokinenvrijgavesyndroom wordt genoemd (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").
- Koorts, koude rillingen, moe zijn, misselijk zijn, overgeven, hoesten, kortademig zijn, pijn op de borst, dikke lymfeklieren of een pijnlijke, dikke bult die warm aanvoelt (abces). Dit kunnen symptomen zijn van een infectie (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").
- Netelroos, uitslag, gewrichtspijn of dikke gewrichten, jeuk, duizelig zijn, piepend ademhalen, problemen met het ademhalen of dikke tong en lippen. Dit kunnen symptomen zijn van een allergische reactie (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").

Teizeild kan uw aantal lymfocyten verlagen, een type witte bloedcellen dat helpt bij het beschermen tegen infecties (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").

Uw arts zal bloedtesten uitvoeren om uw lever en uw volledig bloedbeeld te controleren voordat u met de behandeling begint en tijdens de behandeling met Teizeild.

Patiëntengids

Uw arts zal u een patiëntengids geven met informatie over mogelijke bijwerkingen, de symptomen daarvan en instructies over wat u moet doen als u deze krijgt. Lees die gids aandachtig door en vraag het uw arts als u vragen heeft over uw behandeling.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Teizeild bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Teizeild nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vertel het uw arts, verpleegkundige of apotheker. Teizeild kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

- Teizeild wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen middelen gebruiken die zorgen dat zij niet zwanger worden (voorbehoedsmiddelen).

Vertel het uw arts, verpleegkundige of apotheker als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Het is niet bekend of Teizeild in de moedermelk komt en of het schadelijk kan zijn voor uw baby.

- Het wordt aanbevolen om met borstvoeding te stoppen tijdens de behandeling met Teizeild en tijdens 30 dagen na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Teizeild heeft een minimale invloed op hoe goed u kunt rijden en hoe goed u machines kunt bedienen. Als u zich moe voelt (zie rubriek 4 “Mogelijke Bijwerkingen”), rijd dan niet en bedien geen machines zonder dit eerst met uw arts, verpleegkundige of apotheker te bespreken.

Teizeild bevat natrium en polysorbaat 80

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat 0,10 mg polysorbaat 80 in elke flacon, wat overeenkomt met 0,05 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u of uw kind een allergie heeft.

3. Hoe wordt Teizeild toegediend?

Teizeild moet worden toegediend door een zorgverlener die toegang heeft tot passende medische ondersteuning om mogelijke ernstige bijwerkingen te behandelen. Teizeild wordt toegediend als een infusie (druppelinfuus) in een ader (intraveneus, IV).

Uw arts zal uw dosis Teizeild bepalen op basis van uw lichaamsoppervlak, een manier waarbij de totale oppervlakte van uw huid wordt berekend.

Hoe vaak wordt Teizeild toegediend?

U krijgt de infusie 1 keer per dag voor 14 dagen. Elke infusie duurt minimaal 30 minuten.

Tijdens de eerste 5 dagen van de behandeling zal uw arts of verpleegkundige u andere geneesmiddelen via de mond toedienen om de kans te verminderen dat u het cytokinenrijgavesyndroom ontwikkelt.

Bij deze geneesmiddelen horen:

- ibuprofen of naproxen – of andere geneesmiddelen voor koorts zoals paracetamol
- een antihistaminicum – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om allergieën te behandelen
- een geneesmiddel tegen misselijk zijn.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u per ongeluk te veel Teizeild krijgt toegediend, zal uw arts mogelijke bijwerkingen die u krijgt behandelen en in de gaten houden.

Als u een Teizeild-infusie mist

Als u een geplande infusie mist, zal uw arts of verpleegkundige met uw behandeling op de volgende geplande dag verdergaan. U krijgt niet 2 infusies op dezelfde dag.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Tijdens en na uw behandeling met Teizeild zal uw arts of verpleegkundige controleren op ernstige bijwerkingen, en ook andere bijwerkingen, en u behandelen als het nodig is.

Ernstige bijwerkingen

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

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

Afnahme van het aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen), zoals gemeten in bloedtesten.

- Dit kan gebeuren na uw eerste dosis.
- Dit kan van invloed zijn op hoe goed uw lichaam u tegen infecties kan beschermen.
- Ergere dalingen voor langere tijd van de lymfocyten kunnen u gevoeliger maken voor infecties (zie rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?")
- Uw lymfocytenaantal zal na uw vijfde dosis Teizeild langzaam weer normaal moeten worden.

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

Cytokinenvrijgavesyndroom (CRS)

De tekenen en symptomen kunnen beginnen tijdens de eerste 5 dagen van de behandeling en kunnen onder andere zijn:

- koorts
- moe zijn
- spierpijn en gewrichtspijn
- misselijk zijn
- hoofdpijn
- verhoogde leverenzymen en bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen) in uw bloed.

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

- Infecties, met symptomen zoals koorts, koude rillingen, moe zijn, misselijk zijn, overgeven, hoesten, kortademig zijn, pijn op de borst, dikke lymfeklieren of een pijnlijke, dikke bult die warm aanvoelt (abces)
- Overgevoeligheid, met symptomen zoals netelroos, uitslag, gewrichtspijn of dikke gewrichten, jeuk, duizelig zijn, piepend ademen, problemen met het ademen of dikke tong en lippen.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

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

- Daling van het aantal bloedplaatjes, bestanddelen die het bloed helpen stollen (trombocytopenie)
- Daling van het aantal neutrofielen, een type witte bloedcellen (neutropenie)
- Daling van het aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- Daling van hemoglobine (het eiwit in rode bloedcellen dat zuurstof door het lichaam vervoert)
- Hoofdpijn
- Overgeven
- Misselijk zijn
- Verhoogde leverenzymwaarden

- Uitslag
- Jeuk (pruritus)
- Koorts (pyrexie)
- Moe zijn

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

- Verhoogde waarden van eosinofielen, een type witte bloedcel (eosinofilie)
- Diarree
- Buikpijn
- Stijgen van bilirubinewaarden in het bloed
- Jeukende huid
- Rode en jeukende bultjes (netelroos)
- Schilferen van de huid
- Koude rillingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Reactivering van mononucleose (Epstein-Barr-virus)
- Pijn
- Ziekte

Uw arts of verpleegkundige kan uw behandeling onderbreken of stoppen als u problemen met uw lever krijgt, een erge infectie heeft of als uw aantal bloedcellen te laag blijft.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel en het op de juiste manier vernietigen van ongebruikt product. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). De flacons niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Rechttop bewaren.

Na verdunning

IV-infuuszakken

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities vóór gebruik

onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Infusies op basis van spuiten

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2°C tot 8°C), gevolgd door maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2°C tot 8°C), gevolgd door maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C).

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts of verpleegkundige wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is teplizumab
- Eén flacon bevat 2 mg teplizumab
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn dibasisch natriumfosfaat, monobasisch natriumfosfaat, polysorbaat 80 (E 433), natriumchloride en water voor injecties (zie rubriek 2 “Tezeild bevat natrium en polysorbaat 80”).

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

Tezeild is een concentraat voor oplossing voor infusie in een flacon (1 mg/ml). Het is een heldere, kleurloze oplossing. Tezeild wordt geleverd in een kartonnen verpakking met 1, 10 of 14 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi België

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 België

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

Tel: +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 Biofarma 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

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

Voorbereiding voor intraveneuze toediening

- Teizeild moet vóór gebruik verdund worden. Hiervoor is een verdunningsproces in twee stappen nodig.
- Als voorbereiding op verdunning inspecteert u de flacon visueel voorafgaand aan het gebruik (de oplossing dient helder en kleurloos te zijn). Niet gebruiken als u deeltjes of kleuring waarneemt.
- Maak klaar met behulp van een aseptische techniek. Elke flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Start de infusie onmiddellijk na verdunning. Indien niet direct gebruikt, bewaar de verdunde oplossing voor infusie volgens de instructies in de bijsluiter, rubriek "Hoe bewaart u Teizeild".

Stap 1: Eerste verdunning (1:10)

- Bereid 18 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) in een:
 - Steriele glazen flacon
 - of
 - Steriele infuuszak van polyvinylchloride (PVC) met di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)
 - of
 - Steriele spuit (polypropyleen [PP], polycarbonaat [PC] of glas)
- Verwijder de dop van de flacon – dit is de starttijd van de bereiding.

Op basis van BSA-doseringsvereisten (bijv. $> 1,94 \text{ m}^2$) kunnen twee (2) flacons met Teizeild nodig zijn voor de dagen 5 tot en met 14.

In dit geval, om ervoor te zorgen dat de volledige dosis voor elke dag in één (1) infuuszak of spuit zit:

- Bereid twee (2) verdunningsoplossingen.
- Voeg het cumulatieve volume voor de berekende dosis toe aan een enkele infuuszak of spuit.
- Verwijder 2 ml Teizeild uit de flacon en voeg langzaam toe aan de 18 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%). Meng voorzichtig door de flacon

langzaam rond te draaien of de infuuszak of spuit heen en weer te bewegen. De resulterende 20 ml verdunde oplossing bevat 100 microgram (mcg)/ml teplizumab.

- Bereken vóór behandeling de BSA van de patiënt (bijv. met behulp van de formule van Mosteller).
- Aan de hand van de BSA van de patiënt, bereken de dosis op basis van de behandelingsdag (zie rubriek 4.2).

$$\text{Dosis (x mcg)} = \text{Dagelijkse doseringsniveau} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Bereken het volume Teizeild-oplossing van 100 mcg/ml (bereid in stap 1) dat verder moet worden verdund in stap 2.

$$\text{Volume van de eerste verdunning, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{100}$$

Stap 2: Laatste verdunning

Er zijn twee verschillende methoden voor intraveneuze toediening van de uiteindelijke verdunning: infuuszak of infusie met spuitpomp. Gebruik de juiste berekening, afhankelijk van de geselecteerde methode.

- Infuuszak voor intraveneuze toediening:
 - Gebruik een spuit van de juiste grootte (bijv. 5 ml) om het volume verdunde oplossing op te trekken dat nodig is voor de berekende dosis van die dag uit de 100 mcg/ml-oplossing (zie stap 1: Eerste verdunning, 1:10).
 - Voeg langzaam de inhoud van de spuit met de dosis toe aan een infuuszak (van PVC met DEHP) die 25 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) bevat. Beweeg de infuuszak voorzichtig heen en weer om ervoor te zorgen dat de oplossing voldoende mengt. Niet schudden.
 - De infusietoediening duurt minimaal 30 minuten. De snelheid kan worden vertraagd omwille van de verdraagbaarheid door de patiënt.
- Spuit (PP, PC of glas) voor intraveneuze infusie via spuitpomp (concentratiebereik 15 mcg/ml tot 60 mcg/ml):
 - Bereken het maximale volume dat kan worden toegediend voor de berekende dosis (op basis van behandelingsdag, dosis en BSA van de patiënt) met behulp van een minimale infusieconcentratie van 15 mcg/ml.

$$\text{Volume}_{\text{infusie}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{\text{Minimale infusieconcentratie 15 mcg/ml}}$$

- Bereken het volume zoutoplossing dat aan de infusiespuit moet worden toegevoegd:

c) Als het berekende maximale toe te dienen volume ≤ 60 ml is:

$$\text{Volume}_{\text{zoutoplossing}}(\text{ml}) = \text{Volume}_{\text{infusie}}(\text{ml}) - \text{Volume}_{\text{eerste verdunning, 1:10}}(\text{ml})$$

d) Als het berekende maximale toe te dienen volume > 60 ml is, wordt het maximale infusievolume beperkt tot 60 ml.

$$\text{Volume}_{\text{zoutoplossing}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volume}_{\text{eerste verdunning, 1:10}}(\text{ml})$$

- Meet het juiste volume zoutoplossing en breng deze over naar de infusiespuit.

- Gebruik een spuit van de juiste grootte (bijv. 5 ml) om het hierboven berekende volume verdunde Teizeild-oplossing op te trekken (zie volume van eerste verdunning, 1:10) en voeg deze toe aan de infusiespuit.
- Beweeg de infusiespuit voorzichtig heen en weer om ervoor te zorgen dat de oplossing voldoende mengt. Niet schudden.
- Bevestig de infusiespuit aan een spuitpomp. De spuitpomp moet snelheden van slechts 1 ml/uur ondersteunen.
- Voer de infusie uit met een spuitpomp – **duw de spuit niet met de hand in**. Bereken de infusiesnelheid (en zorg voor een infusieduur van minimaal 30 minuten). De maximale infusiesnelheid moet 2 ml/min zijn (maximaal 120 ml/uur). De werkelijke snelheid varieert op basis van het volume van de infusie, zoals hieronder weergegeven.

$$\text{Infusiesnelheid (ml/minuut)} = \frac{\text{Volume}_{\text{infusie}} \text{ (ml)}}{30 \text{ minuten}}$$

- De infusietoediening duurt minimaal 30 minuten. De snelheid kan worden vertraagd omwille van de verdraagbaarheid door de patiënt.

Deze stappen kunnen worden gevolgd als u een steriele glazen flacon gebruikt voor het bereiden van de verdunning in plaats van een spuit (voor intraveneuze infusie via een spuitpomp). Bij de berekeningen moet rekening worden gehouden met overvulling.

Verwijdering

Het ongebruikte deel van de resterende verdunde Teizeild-oplossing in de infuuszak (van PVC met DEHP), de spuit of steriele glazen flacon moet weggegooid worden.

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