

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teizeild 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg teplizumab.

Hvert hetteglass inneholder 2 mg teplizumab i 2 ml konsentrat (2 mg/2 ml).

Hvert hetteglass inneholder 0,5 mg teplizumab i 0,5 ml konsentrat (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab er et monoklonalt antistoff (humanisert IgG1, kappa) fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning av teplizumab, inneholder 7,45 mg natrium og 0,10 mg polysorbat 80.

Hvert hetteglass med 0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning av teplizumab, inneholder 1,86 mg natrium og 0,025 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Teizeild er indisert for å utsette start av stadium 3 type 1-diabetes (T1D) hos voksne og pediatriske pasienter fra 8 år og eldre med stadium 2 T1D.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Teizeild skal administreres av helsepersonell med tilgang til egnet medisinsk støtte for å håndtere potensielt alvorlige bivirkninger.

Laboratorieundersøkelser og vaksinasjon før oppstart

- Før oppstart med Teizeild skal det tas fullstendig blodstatus og leverfunksjonsprøver.
- Bruk av Teizeild anbefales ikke hos pasienter med (se pkt. 4.4):
 - Lymfocytantall $< 1,0 \times 10^9$ lymfocytter/l
 - Hemoglobinnivå < 10 g/dl

- Trombocytantall $< 100 \times 10^9$ trombocytter/l
 - Absolutt nøytrofiltall $< 1,5 \times 10^9$ nøytrofiler/l
 - Forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $> 2 \times$ øvre normalgrense (ULN), eller bilirubin $> 1,5 \times$ ULN
 - Laboratorie- eller kliniske tegn på akutt infeksjon med Epstein-Barr-virus (EBV) eller cytomegalovirus (CMV)
 - Aktiv alvorlig infeksjon eller kronisk aktiv infeksjon, unntatt lokaliserte hudinfeksjoner
- Alle aldersadekvate vaksiner bør være gitt før oppstart med Teizeild (se pkt. 4.4 for detaljerte retningslinjer).

Premedisinering

Premedikasjon skal gis før infusjon av Teizeild de første 5 dagene av doseringen med: (1) et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) eller paracetamol, (2) et antihistamin, og (3) bruk av et antiemetikum kan vurderes (se pkt. 4.4). Ytterligere doser med premedikasjon skal administreres ved behov.

Dosering

Teizeild skal administreres som intravenøs infusjon (over minimum 30 minutter), én gang daglig i 14 påfølgende dager, med dosering basert på kroppsoverflateareal (BSA) som følger:

- Dag 1: 65 mikrogram/m²
- Dag 2: 125 mikrogram/m²
- Dag 3: 250 mikrogram/m²
- Dag 4: 500 mikrogram/m²
- Dag 5 til og med dag 14: 1 030 mikrogram/m²

Glemt dose

Hvis en planlagt Teizeild-infusjon uteblir, skal doseringen gjenopptas ved å administrere alle gjenværende doser på påfølgende dager for å fullføre behandlingsforløpet på 14 dager.

Seponering av behandling

Midlertidig seponering av behandling kan være nødvendig avhengig av alvorlighetsgraden av laboratorieavvik (se pkt. 4.4). Basert på klinisk vurdering skal behandlingen settes på pause dersom trombocytantall, nøytrofiltall eller hemoglobinnivå reduseres signifikant.

Doseavbrudd skal ikke overstige 3 dager. Doseringen kan gjenopptas ved å administrere alle gjenværende doser på påfølgende dager for å fullføre behandlingsforløpet på 14 dager (f.eks. hvis dosering uteblir på dag 4 og 5, kan dosering gjenopptas på dag 6 med dosen som er angitt for dag 4).

Behandling skal seponeres permanent dersom:

- Forhøyede leverenzymer (ALAT eller ASAT større enn 5 ganger ULN) eller bilirubin større enn 3 ganger ULN
- Forlenget alvorlig lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocytter/l som varer i 1 uke eller lenger)
- Klinisk relevant (legens beslutning basert på den individuelle pasientens data) reduksjon i blodplatetall, nøytrofile granulocytter eller hemoglobinnivå i 3 påfølgende dager
- En alvorlig infeksjon utvikler seg

For ytterligere informasjon, se pkt. 4.4 og 4.8.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier inkluderte ikke eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kroppsvekt

BSA-basert dosering er nødvendig for å normalisere eksponeringen av Teizeild uavhengig av kroppsvekt (se Dosering og pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Teizeild hos barn under 8 år er ikke fastslått.

Administrasjonsmåte

Teizeild skal administreres som intravenøs infusjon over minimum 30 minutter.

To doser skal ikke administreres på samme dag.

For instruksjoner om forberedelser av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6 og i slutten av pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) er observert i kliniske studier hos pasienter behandlet med teplizumab under behandlingsperioden og opptil 28 dager etter siste administrering (se pkt. 4.8). Symptomer på CRS inkluderer feber, kvalme, tretthet, hodepine, myalgi, artralgi, forhøyet ALAT, forhøyet ASAT og forhøyet totalbilirubin. Disse symptomene oppstår vanligvis i løpet av de første 5 dagene av behandlingen (se pkt. 4.8).

Tiltak for å redusere CRS:

- Antipyretika, antihistaminer og/eller antiemetika skal administreres før behandling (se pkt. 4.2).
- Leverenzymene og bilirubin skal overvåkes under behandlingen, hyppigere i løpet av den første uken. Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler forhøyede ALAT- eller ASAT-nivåer $> 5 \times$ øvre normalgrense (ULN) eller bilirubin $> 3 \times$ ULN.
- CRS-symptomer skal behandles med antipyretika, antihistaminer og/eller antiemetika. Ved alvorlig CRS, skal midlertidig pause i dosering i 1-2 dager vurderes (gjenværende doser skal administreres på påfølgende dager for å fullføre 14 dagers behandlingsregime). Ved vedvarende eller tilbakevendende CRS til tross for pause, kan seponering være nødvendig.

Alvorlige infeksjoner

Bakterielle og virale infeksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med Teizeild, inkludert gastroenteritt, cellulitt, pneumoni, abscess og sepsis (se pkt. 4.8). Bruk av Teizeild anbefales ikke hos pasienter med aktiv alvorlig infeksjon eller kronisk infeksjon, unntatt lokaliserte hudinfeksjoner. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling. Ved alvorlig infeksjon, skal hensiktsmessig behandling gis og Teizeild skal seponeres.

Lymfopeni

I kliniske studier utviklet 75 % av pasientene behandlet med Teizeild lymfopeni. Hos de fleste pasientene begynte lymfocyttnivåene å normaliseres etter dag 5 og var tilbake til verdiene før behandling innen to uker etter avsluttet behandling, uten doseavbrudd (se pkt. 4.8).

Hvite blodceller skal overvåkes under behandlingsperioden. Ved vedvarende alvorlig lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l i ≥ 1 uke), skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.8).

Overfølsomhetsreaksjoner

Akutte overfølsomhetsreaksjoner, inkludert serumsykdrom, angioødem, urtikaria, utslett, oppkast og bronkospasme, har forekommet hos pasienter behandlet med Teizeild. Generaliserte kutane reaksjoner og anafylaksi har forekommet hos minst én pasient (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, skal Teizeild seponeres og behandling iverksettes umiddelbart.

Vaksinasjoner

Sikkerheten ved immunisering med levende svekkede vaksiner hos pasienter behandlet med Teizeild er ikke undersøkt. Teizeild kan også påvirke immunresponsen på vaksiner og redusere vaksineeffekten.

- Alle aldersadekvate vaksiner skal administreres før oppstart med Teizeild (se pkt. 4.2).
- Inaktiverte eller mRNA-vaksiner anbefales ikke innen 2 uker før, under eller opptil 6 uker etter behandling.
- Levende svekkede vaksiner anbefales ikke innen 8 uker før, under eller opptil 52 uker etter behandling.

Glukoseovervåkning

Blodglukose og symptomer på hypoglykemi eller hyperglykemi bør overvåkes og diabetes bør behandles i henhold til gjeldende retningslinjer.

Andre hensyn

Pasienter skal ikke ha type 2 diabetes (T2D) eller sekundær dysglykemi relatert til annen tilstand enn T1D (f.eks. diabetes sekundært til legemidler eller kirurgi, monogen diabetes).

Opplæringsmateriell og sikkerhetsinformasjon

Helsepersonell som behandler pasienter med Teizeild må være kjent med tilgjengelige veiledninger for sikker bruk av legemidlet og informere pasientene om potensielle risikoer.

- Veiledning for risikominimeringstiltak til helsepersonell: Veiledning for helsepersonell
- Veiledning for risikominimeringstiltak til pasienter: Pasientveiledning – skal gis til pasienter av helsepersonell

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt». Teizeild administreres i 0,9 % natriumklorid intravenøs oppløsning (se pkt. 6.6).

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,10 mg polysorbat 80 i hvert 2 ml hetteglass og 0,025 mg polysorbat 80 i hvert 0,5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,05 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Teizeild bør administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig bruker legemidler som er assosiert med betydelige leveravvik, cytopenier og andre immunmodulerende midler.

Cytokinfrigjøringssyndrom med en lett og forbigående økning i IL-6-konsentrasjoner kan forekomme ved bruk av Teizeild.

Teizeild forventes ikke å medføre relevante legemiddelinteraksjoner via cytokrom P450-systemet.

Teizeild kan påvirke immunresponsen på vaksinasjon (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen med teplizumab og i 30 dager etter siste dose. Teizeild er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra bruk av teplizumab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Teizeild er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om teplizumab utskilles i human melk. Toksikologiske data fra dyrestudier tyder på utskillelse av teplizumab i melk fra diegivende mus (se pkt. 5.3). Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling med Teizeild og i 30 dager etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data om teplizumabs effekt på fertilitet. Fertilitet og reproduksjonsevne var ikke påvirket hos hunn- og hannmus behandlet med et surrogat anti-mus CD3-antistoff (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Teizeild har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Utmattelse er rapportert (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var lymfopeni (75 %), leukopeni (58 %), nøytropeni (37 %) og utslett (36 %). Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen var cytokinfrigjøringsyndrom (0,9 %). Andre alvorlige bivirkninger inkluderte økt alaninaminotransferase (0,2 %), økt aspartataminotransferase (0,2 %), lymfopeni (0,2 %), nøytropeni (0,2 %) og infeksjon (0,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som forekom hos pasienter i den samlede sikkerhetsanalysen fra kliniske studier og etter markedsføring er vist i tabell 1, klassifisert etter MedDRA organsklassesystem og frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkningene oppført i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksjoner og infestasjoner			Infeksjoner ¹	Reaktivering av Epstein-Barr-virusinfeksjon
Blod og lymfesystem	Lymfopeni, trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni, redusert hemoglobin	Eosinofili		
Immunsystemet		Cytokinfrigjøringsyndrom	Overfølsomhet ¹	
Nervesystemet	Hodepine			
Mage-tarmkanalen	Oppkast, kvalme	Diaré, abdominalsmerter		
Lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase	Økt bilirubin		
Hud og subkutan vev	Utslett, kløe	Makulopapuløst utslett, kløende utslett, urtikaria, hudeksfoliasjon		
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, utmattelse	Frysninger		Smerter, sykdomsfølelse

¹ Rapportert som alvorlige – se “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

I studie TN-10 ble CRS rapportert hos 2 % av pasientene behandlet med Teizeild.

I en samlet analyse av 7 kliniske studier utviklet 6 % av pasientene behandlet med Teizeild CRS. Hos 14 % av disse pasientene ble CRS klassifisert som alvorlig (se pkt. 4.4). Økte leverenzymmer

(transaminaser) ble observert hyppigere hos pasienter som utviklet CRS under behandling med Teizeild.

Alvorlige infeksjoner

I studie TN-10 ble alvorlige infeksjoner (cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, sårinfeksjon) rapportert hos 9 % av pasientene behandlet med Teizeild.

I den samlede analysen av 7 kliniske studier ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 3,1 % av pasientene behandlet med Teizeild, inkludert gastroenteritt, cellulitt, pneumoni, abscess, sepsis og infeksøs mononukleose.

Lymfopeni

I studie TN-10 ble lymfopeni rapportert hos 73 % av pasientene behandlet med Teizeild. Gjennomsnittlig nadir for lymfocytantall inntraff på dag 5 av behandlingen, med restitusjon og tilbakegang til baseline innen uke 6 (se pkt. 4.4).

I den samlede analysen av 7 kliniske studier forekom alvorlig lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l) med varighet på én uke eller mer hos 2 % av pasientene behandlet med Teizeild. 0,5 % av pasientene seponerte behandlingen permanent grunnet lymfopeni.

Utslett og overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av Teizeild ble rapportert i studie TN-10. Serumsyke ble observert hos 2 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild.

I den samlede analysen av 7 kliniske studier med pasienter:

- Anafylaksi (med hypoksi og bronkospasme) ble observert hos én pasient behandlet med Teizeild som ble innlagt på sykehus.
- Angioødem (periorbitalt og ansikt) ble observert hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild.
- Perifert og generalisert ødem ble rapportert hos 1,2 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild.
- Utslett ble observert hos 36 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild. 0,3 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild hadde alvorlig utslett.
- Urtikaria ble rapportert hos 2,7 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild.
- Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 1 % av pasientene som ble behandlet med Teizeild. Mindre enn 0,1 % av pasientene behandlet med Teizeild utviklet alvorlig overfølsomhetsreaksjon.

Redusert hemoglobin og trombocytopeni

I den samlede analysen av 7 kliniske studier, ble redusert hemoglobin rapportert hos 23 % av pasientene behandlet med Teizeild. Trombocytopeni ble rapportert hos 17 % av pasientene behandlet med Teizeild. Normalisering inntraff innen 2-4 uker etter behandling. I kliniske studier seponerte 1,2 % av pasientene behandlingen grunnet hemoglobinnivå < 85 g/l (eller en reduksjon på > 20 g/l til en verdi < 100 g/l), og 1 % seponerte Teizeild grunnet trombocytantall $< 50 \times 10^9$ trombocytter/l.

Økte leverenzymmer og bilirubin

Økte leverenzymmer og bilirubin er observert hos pasienter behandlet med Teizeild, både i sammenheng med CRS og hos pasienter uten CRS. Ved laboratorieanalyse opplevde 7,8 % av pasientene behandlet med Teizeild en toppverdi for ALAT $> 3 \times$ øvre normalgrense ULN. For ASAT opplevde 5,3 % av pasientene behandlet med Teizeild en toppverdi $> 3 \times$ ULN. De fleste forhøyelser av leverenzymmer var forbigående og gikk tilbake 1-2 uker etter behandling.

Immunogenisitet

Den observerte insidensen av anti-legemiddel-antistoffer (anti-drug antibodies, ADA) er sterkt avhengig av analysens sensitivitet og spesifisitet. Forskjeller i analysemetoder gjør det umulig å sammenligne forekomsten av anti-legemiddel-antistoffer i studiene beskrevet nedenfor med

forekomsten i andre studier på en meningsfull måte.

I den placebokontrollerte studien hos pasienter ≥ 8 år med stadium 2 T1D (studie TN-10) (se pkt. 5.1), utviklet omtrent 57 % av pasientene behandlet med Teizeild behandlingsinduserte anti-teplizumab-antistoffer, hvorav 46 % utviklet nøytraliserende antistoffer.

Basert på tilgjengelige data kan det ikke trekkes noen endelig konklusjon om effekten av ADA på farmakokinetikk, farmakodynamikk eller effekt av Teizeild.

Pediatrisk populasjon

Immunogenisitetsdata hos barn under 8 år er ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med overdosering av teplizumab.

Det er ingen kjent spesifikk antidot mot overdosering av Teizeild. Ved overdosering bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og alle nødvendige forholdsregler bør iverksettes umiddelbart. Klinisk skjønn må utvises.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler brukt ved diabetes, ATC-kode: A10XX01.

Virkningsmekanisme

Teplizumab binder seg til CD3 (et celleoverflateantigen som finnes på T-lymfocytter) og forsinker sykdomsprogresjon hos pasienter med stadium 2 T1D. Mekanismen kan involvere delvis agonistisk signalering som fører til deaktivering av autoreaktive CD8⁺ T-lymfocytter og redusert immunmediert betacelledestruksjon. Teplizumab fører til økt andel CD8⁺ T-celler med tegn på utmattelse i perifert blod.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier har vist at teplizumab binder seg til CD3-molekyler på overflaten av både CD4⁺- og CD8⁺ T-celler under behandling, med internalisering av teplizumab/CD3-komplekset fra T-cellenes overflate. Farmakodynamiske effekter inkluderer forbigående lymfopeni med reduksjon i sirkulerende T-celler, med nadir på dag 5 under et 14-dagers behandlingsregime (se pkt. 4.4). Eksponerings-responsforholdet for teplizumab og tidsforløpet for farmakodynamisk respons med hensyn til sikkerhet og effekt av teplizumab er ikke fullstendig karakterisert.

Målpasientpopulasjon

Teplizumab er indisert til voksne og pediatriske pasienter fra 8 år og eldre som har en diagnose med stadium 2 T1D.

Stadium 2 T1D bekreftes ved:

- Minst to positive autoantistoffer mot pankreatiske øyceller
- Dysglykemi uten manifest hyperglykemi

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av teplizumab er undersøkt i følgende kliniske studie:

Studie TN-10

En randomisert, dobbeltblind, hendelsesdrevet, placebokontrollert studie med 76 pasienter i alderen 8 til 49 år med stadium 2 T1D. Stadium 2 T1D ble definert ved tilstedeværelse av begge de følgende kriterier:

1. To eller flere av følgende autoantistoffer mot pankreatiske øyceller:
 - Glutaminsyredekarboksylase 65 (GAD) autoantistoffer
 - Insulin-autoantistoff (IAA)
 - Insulinoma-assosiert antigen 2 autoantistoff (IA-2A)
 - Sinktransportør 8 autoantistoff (ZnT8)
 - Øycelleautoantistoff (ICA)
2. Dysglykemi ved oral glukosetoleransetest

I denne studien ble pasientene randomisert 1:1 til å motta enten teplizumab eller placebo én gang daglig som intravenøs infusjon i 14 dager. De to behandlingsgruppene var:

- Gruppe 1: Daglige intravenøse doser på 51 mikrogram/m², 103 mikrogram/m², 207 mikrogram/m² og 413 mikrogram/m² på studiedagene 0 til 3, og én dose på 826 mikrogram/m² på hver av studiedagene 4 til 13. Totaldose for 14-dagersserien var omtrent 9 034 mikrogram/m².
- Gruppe 2: Kun intravenøs placebo.

Pasientene i teplizumabgruppen oppnådde en total legemiddeleksponering som var sammenlignbar med den anbefalte totale dosen av teplizumab (se pkt. 4.2). Det primære effektendepunktet i studien var tid fra randomisering til utvikling av stadium 3 T1D.

Pasientkarakteristika ved baseline

I denne studien var 45 % av pasientene kvinner, og median alder var 14 år (72 % var < 18 år). Pasientenes karakteristika er vist i tabell 2.

Tabell 2. Karakteristika ved baseline for voksne og pediatriske pasienter ≥ 8 år med stadium 2 T1D (Studie TN-10)¹

	Teplizumab (N=44)	Placebo (N=32)
Aldersgruppe		
≥ 18 år	34 %	19 %
< 18 år	66 %	81 %
Pediatriske alderskvartiler		
8– < 11 år	21 %	25 %
11– < 14 år	27 %	31 %
14– < 18 år	18 %	25 %
Glukose (mg/dl)²		
Median (min, maks)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 min, median (min, maks)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 min, median (min, maks)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 min, median (min, maks)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 min, median (min, maks)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c (%)		
Median (min, maks)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Både DR3 og DR4	25 %	22 %
Kun DR3	23 %	25 %
Kun DR4	36 %	44 %
Verken DR3 eller DR4	11 %	9 %
Ikke analysert	5 %	0 %
Positiv for type autoantistoff		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Antall positive autoantistoffer (N)		
1	2 %	0 %
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Intent-to-treat (ITT)-populasjon.

² Glukosedata er areal under tidskoncentrasjonskurven (AUC) fra oral glukosetoleransetest.

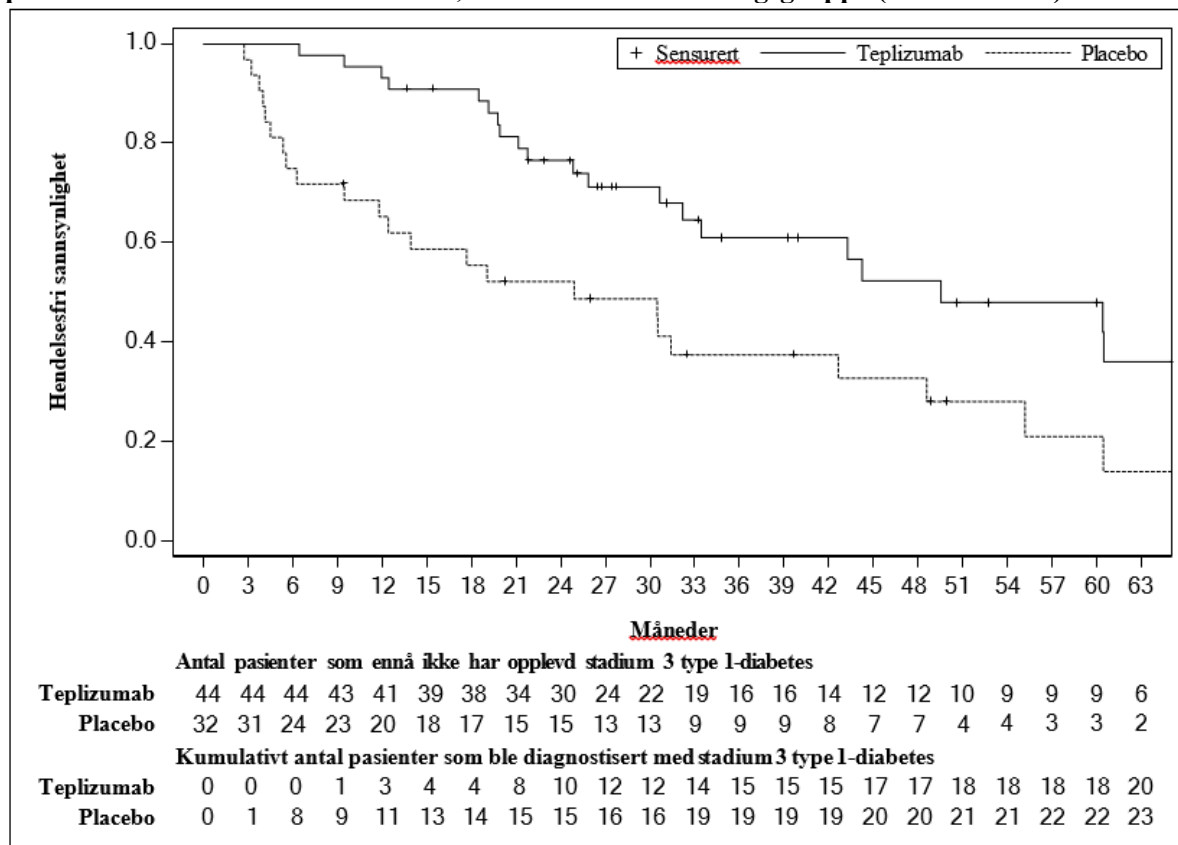
Forkortelser: HbA1c = glykosylert hemoglobin A1c, SD = standardavvik, HLA = humant leukocyttantigen, GAD65 = glutaminsyredekarboksylase 65-autoantistoff, IAA = insulin-autoantistoff, IA-2A = insulinoma-assosiert antigen 2-autoantistoff, ZnT8 = sinktransportør 8-autoantistoff, ICA = øycelleautoantistoff.

Effekteresultater

I studie TN-10 ble stadium 3 T1D diagnostisert hos 20 (45 %) av pasientene behandlet med teplizumab og hos 23 (72 %) av pasientene behandlet med placebo. En Cox proporsjonal hazard modell, stratifisert etter alder og status for oral glukosetoleransetest ved randomisering, viste at median tid fra randomisering til diagnose av stadium 3 T1D var 50 måneder i teplizumabgruppen og 25 måneder i placebogruppen, med en forskjell på 25 måneder. Med en median oppfølgingstid på 51 måneder resulterte behandling med teplizumab i en statistisk signifikant forsinkelse i utviklingen av stadium 3 T1D, hazard ratio 0,41 (95 % KI: 0,22 til 0,78; $p=0,0066$) (Figur 1).

Studie TN-10 var ikke designet for å undersøke hvorvidt det forelå forskjeller i effekt mellom undergrupper basert på demografiske karakteristika eller sykdomskarakteristika ved baseline.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid til diagnose av stadium 3 T1D hos voksne og pediatriske pasienter ≥ 8 år med stadium 2 T1D, fordelt etter behandlingsgruppe (Studie TN-10)¹



¹ ITT populasjon

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Teizeild som inneholder teplizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen til forebygging av stadium 3 type 1-diabetes mellitus i henhold til den pediatriske undersøkelsesplanen (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Konsentrasjoner av teplizumab ved steady state forventes ikke å bli oppnådd i løpet av behandlingsforløpet på 14 dager.

Absorpsjon

Det foreligger ingen informasjon om absorpsjon, siden teplizumab administreres intravenøst.

Distribusjon

Det er ikke utført studier på proteinbinding, da teplizumab er et monoklonalt antistoff.

Metabolisme

Teplizumab forventes å metaboliseres til små peptider via katabole prosesser.

Eliminasjon

Tilsynelatende eliminasjonshalveringstid for teplizumab er ca. 3 dager.

Spesielle populasjoner

Alder

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til teplizumab basert på alder (8 til 35 år).

Kjønn

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til teplizumab basert på kjønn.

Etnisk bakgrunn

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til teplizumab basert på etnisk bakgrunn (hvit, asiatisk).

Kroppsvekt

BSA-basert dosering normaliserer eksponeringen for teplizumab på tvers av kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier for å evaluere farmakokinetikken til teplizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier for å evaluere farmakokinetikken til teplizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikk for teplizumab hos barn under 8 år er ikke fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført studier for å evaluere det genotoksiske, inkludert mutagene, potensialet til teplizumab. Som et antistoff forventes ikke teplizumab å interagere direkte med DNA. Det er ikke utført langtidsstudier for å evaluere det kreftfremkallende potensialet til teplizumab. Basert på den samlede vurderingen av tilgjengelig data og den foreslåtte langtidsvirkende immunmodulerende virkningsmekanismen, kan en svært lav potensiell karsinogen risiko ikke utelukkes.

Utviklings- og reproduksjonstoksisitet

Pre-kliniske studier utført på mus med et surrogatantistoff rettet mot murint CD3 tyder på direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet og embryonal/føtal utvikling.

I en embryo-føtal utviklingstoksisitetsstudie på drektige mus, administrert med subkutan injeksjon i doser på 0, 0,03, 0,3 eller 20 mg/kg på drektighetsdagene 6, 10 og 14, ble det observert økt postimplantasjonstap i 20 mg/kg-gruppen med maternell toksisitet.

I en pre- og postnatal utviklingstoksisitetsstudie på drektige mus, administrert hver tredje dag fra drektighetsdag 6 til laktasjonsdag 19 med doser på 0, 0,3, 3 eller 20 mg/kg, ble det ikke observert maternell toksisitet eller økt forekomst av postimplantasjonstap. Reduksjon i T-cellepopulasjoner og økning i B-celler, samt redusert adaptiv immunrespons mot keyhole limpet hemocyanin (KLH), ble observert hos avkom på postnatal dag 35 og 84 ved 20 mg/kg. Surrogatantistoffet var til stede i serum hos avkom i nivåer < 1,5 % av nivået i maternelt serum ved høyeste dose. En tendens til redusert fertilitet ble observert hos avkom fra mødre behandlet med 20 mg/kg.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket hos hunn- og hannmus som mottok et murint surrogat anti-mus CD3-antistoff administrert subkutan i doser opptil 20 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumfosfat
Natriumdihydrogenfosfat
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Teizeild skal ikke infuseres samtidig gjennom samme intravenøse slange som andre legemidler.

Inkompatible materialer:

- Intravenøse infusjonsposser av etylen-propylen-kopolymer (EPC) og polypropylen (PP)
- Lysbeskyttede infusjonssett
- For Teizeild-dose < 68 mikrogram: polyetylen (PE) og polyolefin (PO)-blanding.
- For Teizeild-dose < 240 mikrogram: posser av etylen-vinylacetat (EVA)
- Hetteglass eller sprøyter av glass til endelig fortynning og infusjon

Dette legemidlet skal klargjøres og administreres i henhold til instruksjonene i pkt. 4.2 og pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter fortynning

i.v. infusjonsposser

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk er vist i 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør ikke overstige 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Infusjoner gitt i sprøyte

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer i kjøleskaptemperatur (2 °C til 8 °C), etterfulgt av maks. 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør ikke overstige 12 timer i kjøleskaptemperatur (2 °C til 8 °C), etterfulgt av maks. 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares stående.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Teizeild leveres i:

2 ml konsentrat som inneholder 2 mg teplizumab i et 2 ml hetteglass av borosilikatglass type 1 med butylgummipropp og aluminiumsforsegling med blått «flip-off»-lokk av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1, 10 eller 14 hetteglass.

0,5 ml konsentrat som inneholder 0,5 mg teplizumab i et 2 ml hetteglass av borosilikatglass type 1 med butylgummipropp og aluminiumsforsegling med oransje «flip-off»-lokk av polypropylen.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning til intravenøs administrering

- Teizeild skal fortynnes før bruk. Dette krever en fortynning i to trinn.
- Ved tilberedning for fortynning skal hetteglass(ene) inspiseres visuelt før bruk (oppløsningen skal være klar og fargeløs). Skal ikke brukes ved påvisning av partikler eller misfarging.
- Teizeild skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.
- Start infusjonen umiddelbart etter fortynning. Dersom den ikke brukes umiddelbart, skal den fortynnete oppløsningen til infusjon oppbevares (se pkt. 6.3).

Beregning av dose:

- Beregn pasientens BSA (f.eks. ved bruk av Mosteller-formelen) før behandling.
- Bruk pasientens BSA til å beregne dosen basert på behandlingsdag (se pkt. 4.2).

$$\text{Dose (x mikrog)} = \text{Daglig dosenivå} \left(\frac{\text{x mikrogram}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Bestem hetteglass(ene) som skal brukes basert på pasientens BSA og beregnet dose.

Trinn 1: Initial fortynning (1:10)

- Kontroller hetteglassetiketten før du tilbereder fortynningen.

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 2 mg/2 ml:

- Klargjør 18 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i én av følgende:
 - Sterilt hetteglass av glass
eller
 - Steril infusjonspose ≤ 50 ml av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)
eller
 - Steril sprøyte (polypropylen (PP), polykarbonat (PC) eller glass)

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 0,5 mg/0,5 ml:

- Klargjør 4,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i én av følgende:
 - Sterilt hetteglass av glass
eller
 - Steril infusjonspose ≤ 25 ml av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)
eller
 - Steril sprøyte (polypropylen (PP), polykarbonat (PC) eller glass)

- Fjern «flip-off»-lokket på hetteglasset – dette markerer tidspunktet for start av tilberedning (se pkt. 6.3).

Basert på doseringskrav etter BSA, kan det være behov for mer enn ett hetteglass med Teizeild.

For å sikre at hele dosen for hver dag er inkludert i én (1) infusjonspose eller sprøyte i dette tilfellet:

- Tilbered separate innledende fortynningsvæsker for hvert hetteglass
- Tilsett det samlede volumet for beregnet dose i én infusjonspose eller sprøyte

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 2 mg/2 ml:

- Trekk opp 2 ml Teizeild fra hetteglasset og overfør volumet langsomt til 18 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland forsiktig ved å rotere hetteglasset langsomt eller ved å vippe infusjonsposen eller sprøyten. Den endelige fortynnete oppløsningen på 20 ml inneholder 100 mikrogram/ml teplizumab.

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 0,5 mg/0,5 ml:

- Trekk opp 0,5 ml Teizeild fra hetteglasset og overfør volumet langsomt til 4,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland forsiktig ved å rotere hetteglasset langsomt eller ved å vippe infusjonsposen eller sprøyten. Den endelige fortynnete oppløsningen på 5 ml inneholder 100 mikrogram/ml teplizumab.

For begge presentasjoner:

- Beregn volumet av Teizeild-oppløsningen (100 mikrogram/ml) fra trinn 1 som skal fortynnes videre i trinn 2.

$$\text{Volum av initial fortynning, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dose (x mikrogram)}}{100}$$

Trinn 2: Endelig fortynning

Det finnes to ulike metoder for intravenøs administrering av endelig fortynning: infusjonspose eller infusjon med sprøytepumpe. Bruk egnet beregning avhengig av valgt metode.

- Metode 1: Infusjonspose til intravenøs administrering:
 - Bruk en sprøyte med egnet størrelse og trekk opp volumet av fortynnet oppløsning som kreves for den dagens beregnede dose fra oppløsningen med 100 mikrogram/ml (se Trinn 1: Initial fortynning, (1:10)).
 - Tilsett innholdet fra sprøyten med dosen langsomt i en infusjonspose av PVC med DEHP som inneholder 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Vipp infusjonsposen forsiktig for å sikre tilstrekkelig blanding. Skal ikke ristes.
 - Infusjonen skal gis over minimum 30 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres ved behov for å bedre pasientens toleranse.
- Metode 2: Sprøyte (PP eller PC) til intravenøs infusjon via sprøytepumpe [konsentrasjon 15 mikrogram/ml til 60 mikrogram/ml med et maksimalt infusjonsvolum på 60 ml]:
 - Beregn maksimalt volum som kan administreres for beregnet dose (basert på behandlingsdag, dose og pasientens BSA) ved bruk av en infusjonskonsentrasjon på minimum 15 mikrogram/ml.

$$\text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dose (x mikrogram)}}{\text{Infusjonskonsentrasjon på minimum 15 mikrogram/ml}}$$

- Beregn volumet med natriumkloridoppløsning som skal tilsettes infusjonssprøyten:

- a) Dersom det beregnede maksimale volumet som skal administreres er ≤ 60 ml:

$$\text{Volum}_{\text{Natriumkloridoppløsning}}(\text{ml}) = \text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml}) - \text{Volum}_{\text{initial fortynning, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Dersom det beregnede maksimale volumet som skal administreres overstiger 60 ml, skal maksimalt infusjonsvolum begrenses til 60 ml:

$$\text{Volum}_{\text{Natriumkloridoppløsning}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volum}_{\text{initial fortynning, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mål opp riktig volum natriumkloridoppløsning og overfør det til infusjonssprøyten.
- Bruk en sprøyte med egnet størrelse til å trekke opp det fortynnede volumet av Teizeild-oppløsning som er beregnet ovenfor (se volum for initial fortynning, 1:10), og tilsett dette i infusjonssprøyten.
- Vipp infusjonssprøyten forsiktig for å sikre tilstrekkelig blanding av oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Koble infusjonssprøyten til en sprøytepumpe. Sprøytepumpen må være i stand til å avgi infusjonshastigheter ned til 1 ml/time.
- Start infusjonen med sprøytepumpe - **ikke trykk ned sprøyten manuelt**. Beregn infusjonshastigheten (for å sikre minimum 30 minutters infusjonstid). Den maksimale infusjonshastigheten skal være 2 ml/min (maksimalt 120 ml/time). Den faktiske hastigheten vil variere avhengig av infusjonsvolumet, som vist nedenfor.

$$\text{Infusionsrate (ml/minutt)} = \frac{\text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml})}{30 \text{ minutter}}$$

- Administrasjon av infusjonen skal ha en gå over minimum 30 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres ved behov for å bedre pasientens toleranse.

Destruksjon:

Ubrukte deler av den resterende fortynnede Teizeild-oppløsningen i PVC-infusjonspose med DEHP, sprøyte eller sterilt hetteglass skal kasseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2026

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff)

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Teizeild i hvert enkelt medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) inngå avtale med den nasjonale kompetente myndigheten (NCA) om innhold og format for opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonskanaler, distribusjonsmåter og øvrige aspekter ved materiellet.

Opplæringsmateriellet har som formål å gi informasjon om risikoene forbundet med bruk av Teizeild og hvordan disse skal håndteres.

MT-innehaver skal sikre at alle helsepersonell (HCP) og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Teizeild i hvert medlemsland der legemidlet markedsføres, har tilgang til/får utdelt følgende verktøy for opplæring og sikkerhetsrådgivning, som skal formidles via profesjonelle organer:

- Veiledning for risikominimering for helsepersonell: Veiledning for helsepersonell
- Veiledning for risikominimering for pasienter: Pasientveiledning

Veiledning for helsepersonell

Formålet er å sikre at det (ved forskrivning og oppstart av behandling med teplizumab) gjennomføres en samtale mellom forskrivende/behandlende helsepersonell og pasient/omsorgsperson om spesifikk informasjon og viktige anbefalinger knyttet til behandlingen med teplizumab. Disse omfatter følgende sikkerhetsbekymringer:

- Cytokinfrigjøringssyndrom,
- Lymfopeni,
- alvorlige infeksjoner.

Veiledning for helsepersonell inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Informasjon vedrørende behov for premedikasjon og overvåking av blodverdier og leverfunksjon før, under og etter behandling,
- Veiledning om vaksinasjon før og etter behandling.

Pasientveiledning

Formålet med denne veiledningen er at pasienter som behandles med teplizumab samt deres omsorgspersoner skal kjenne til risikoene knyttet til bruk av teplizumab og være i stand til å gjenkjenne tegn og symptomer som kan tyde på slike risikoer.

Ved oppstart av behandling skal helsepersonell gi veiledningen til pasienten/juridisk representant (som pasienten skal beholde og kunne dele med annet helsepersonell involvert i behandlingen).

Helsepersonell kan laste ned veiledningen i land der den er tilgjengelig. Pasientveiledningen vil hjelpe pasienten med å identifisere følgende sikkerhetsaspekter:

- Cytokinfrigjøringssyndrom,
- lymfopeni,
- alvorlige infeksjoner.

Pasientveiledningen inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Informasjon til pasienten om hvilke tegn og symptomer som kan tyde på disse risikoene, og viktigheten av å kontakte lege eller sykepleier umiddelbart dersom de oppstår,
- Veiledning om vaksinasjoner før eller etter behandlingen,

- Anbefaling til pasienten eller omsorgsperson om å lese pakningsvedlegget nøye.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Teizeild 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
teplizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 2 mg teplizumab i 2 ml konsentrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass, 2 mg/2 ml
10 hetteglass, 2 mg/2 ml
14 hetteglass, 2 mg/2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
[QR kode skal legges til]
teizeild.info.sanofi

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevares stående.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Teizeild 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
teplizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 0,5 mg teplizumab i 0,5 ml konsentrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass, 0,5 mg/0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk.

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

[QR kode skal legges til]

teizeild.info.sanofi

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevares stående.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/25/1998/004 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Teizeild 1 mg/ml sterilt konsentrat
teplizumab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg/2 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Teizeild 1 mg/ml sterilt konsentrat
teplizumab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 mg/0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Teizeild 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning teplizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, sykepleier eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Teizeild er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Teizeild
3. Hvordan du bruker Teizeild
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Teizeild
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Teizeild er og hva det brukes mot

Teizeild er et legemiddel som inneholder virkestoffet teplizumab. Teplizumab er et monoklonalt antistoff, en type protein som er designet for å gjenkjenne og angripe et mål.

Teizeild brukes hos voksne og barn fra 8 år og eldre som har stadium 2 type 1-diabetes (T1D). Det brukes for å utsette start av stadium 3 T1D hos disse pasientene.

Type 1-diabetes (T1D) er en autoimmun tilstand som oppstår når kroppens eget immunsystem (kroppens naturlige forsvar) feilaktig angriper celler i bukspyttkjertelen (såkalte betaceller), som produserer insulin (et hormon som kontrollerer mengden glukose (sukker) i blodet). Over tid fører dette til fullstendig mangel på insulin i kroppen.

T1D utvikler seg i tre stadier. I stadium 1 T1D er blodsukkernivået normalt, og du har ingen symptomer. I stadium 2 T1D begynner blodsukkernivået ditt å øke og bli unormalt. I stadium 3 T1D klarer kroppen ikke lenger produsere nok insulin selv til å regulere blodsukkeret og du vil trenge insulinbehandling for å håndtere tilstanden.

Før oppstart med Teizeild vil legen bekrefte at du har stadium 2 T1D ved at du tester positivt for 2 eller flere autoantistoffer (en type protein som dannes av immunsystemet og indikerer autoimmun ødeleggelse av betaceller i bukspyttkjertelen), og har dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2) uten vedvarende høye blodsukkernivåer (uttalt hyperglykemi).

Virkestoffet i Teizeild, teplizumab, binder seg til et aktiverende molekyl på overflaten av T-celler (en type hvite blodceller) kjent som CD3. Ved å binde seg til CD3 deaktiverer teplizumab T-cellene som angriper og ødelegger betacellene, noe som bidrar til å bevare betacellefunksjonen og bremse utviklingen av T1D.

Snakk med lege, sykepleier eller apotek hvis du har spørsmål om behandlingen eller hvordan Teizeild virker.

2. Hva du må vite før du får Teizeild

Bruk ikke Teizeild:

- dersom du er allergisk overfor teplizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får Teizeild, inkludert hvis du:

- har en alvorlig infeksjon – eller en infeksjon som ikke går over eller stadig kommer tilbake.
- nylig har fått eller planlegger å få en vaksine. Teizeild kan påvirke hvor godt en vaksine virker. Informer lege, sykepleier eller apotek om at du behandles med Teizeild før du får en vaksine. Avhengig av vaksintype vil legen fortelle der når det er trygt å ta vaksiner før og etter behandlingen med Teizeild.

Etter at du har fått Teizeild

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende:

- Feber, kvalme, trøtthet, hodepine, muskelsmerter (myalgi), leddsmerter (artralgia) eller forhøyede leverenzym i blodet, som kan være tegn og symptomer på en alvorlig tilstand som heter cytokinfrigjøringsyndrom (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Feber, frysninger, trøtthet, kvalme, oppkast, hoste, kortpustethet, brystmerter, hovne lymfekjertler eller hoven kul som føles varm (abscess). Dette kan være symptomer på en infeksjon (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Urtikaria (elveblest), utslett, smerte eller hevelse i ledd, kløe, svimmelhet, hvesing, pustebesvær eller hevelse av tunge eller lepper. Dette kan være symptomer på allergiske reaksjoner (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Teizeild kan redusere antall lymfocytter, en type hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Legen vil ta blodprøver for å kontrollere leverfunksjon og fullstendig blodstatus før og under behandling med Teizeild.

Pasientveiledning

Legen vil gi deg en pasientveiledning som inneholder informasjon om mulige bivirkninger, symptomer og instruksjoner om hva du skal gjøre dersom disse oppstår. Les den nøye og spør legen dersom du har spørsmål om behandlingen.

Barn

Sikkerhet og effekt av Teizeild hos barn under 8 år er ikke fastslått.

Andre legemidler og Teizeild

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Teizeild kan skade det ufødte barnet.

- Teizeild er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om Teizeild skilles ut i morsmelk og om dette kan skade barnet ditt.

- Det er anbefalt å stoppe ammingen under behandling med Teizeild og i 30 dager etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Teizeild har liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du er trøtt (utmattelse) (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), før du har snakket med lege, sykepleier eller apotek.

Teizeild inneholder natrium og polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 0,10 mg polysorbat 80 i hvert 2 ml hetteglass og 0,025 mg polysorbat 80 i hvert 0,5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,05 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen dersom du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan Teizeild gis

Teizeild skal gis av helsepersonell med tilgang til medisinsk støtte for å håndtere alvorlige bivirkninger. Teizeild administreres som en infusjon (drypp) inn i en vene (intravenøst (i.v.)).

Legen vil bestemme Teizeild-dosen basert på ditt kroppsoverflateareal, som er en måte å måle totalt areal av huden din.

Hvor ofte Teizeild gis

Du vil få infusjonen én gang daglig i 14 dager. Hver infusjon varer i minimum 30 minutter.

I løpet av de første 5 dagene av behandlingen vil lege eller sykepleier gi deg andre legemidler via munnen for å redusere risikoen for å utvikle cytokinfrigjøringssyndrom.

Disse legemidlene inkluderer:

- ibuprofen eller naproksen – eller andre legemidler mot feber, som paracetamol
- et antihistamin – et legemiddel som brukes mot allergi
- et kvalmestillende legemiddel.

Dersom du får mer Teizeild enn du skal

Dersom du får for mye Teizeild, vil legen behandle og overvåke eventuelle bivirkninger.

Dersom du går glipp av en dose Teizeild

Dersom du går glipp av en planlagt infusjon, vil legen eller sykepleieren fortsette behandlingen neste planlagte dag. Du vil ikke få to infusjoner samme dag.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Under og etter behandling med Teizeild vil lege eller sykepleier sjekke for alvorlige bivirkninger, samt andre bivirkninger, og gi behandling dersom det er nødvendig.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Redusert antall lymfocytter (en type hvite blodceller), som målt i blodprøver.

- Dette kan oppstå etter første dose.

- Dette kan påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner.
- Mer langvarig og alvorlig reduksjon i antall lymfocytter kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du får Teizeild»)
- Antall lymfocytter vil begynne å gå tilbake til normalnivå etter femte dose med Teizeild.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Tegn og symptomer kan oppstå i løpet av de første 5 dagene av behandlingen og kan inkludere:

- feber
- trøtthet
- muskel- og leddsmerter
- kvalme
- hodepine
- forhøyede leverenzymmer og bilirubin (et nedbrytningsprodukt av røde blodceller) i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjoner, med symptomer som feber, frysninger, trøtthet, kvalme, oppkast, hoste, kortpustethet, brystmerter, hovne lymfekjertler eller hoven kul som føles varm (abscess)
- overfølsomhetsreaksjoner, med symptomer som urtikaria (elveblest), utslett, smerte eller hevelse i ledd, kløe, svimmelhet, hvesing, pustebesvær eller hevelse av tunge eller lepper.

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave nivåer av trombocytter, komponenter som hjelper blodet med å koagulere (trombocytopeni)
- lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodceller (nøytropeni)
- lave nivåer av hvite blodceller (leukopeni)
- redusert hemoglobin (proteinene i røde blodceller som frakter oksygen rundt i kroppen)
- hodepine
- oppkast
- kvalme
- økte nivåer av leverenzymmer
- utslett
- kløe (pruritus)
- feber (pyreksi)
- trøtthet (utmattelse)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- økte nivåer av eosinofiler, en type hvite blodceller (eosinofili)
- diaré
- magesmerter
- økte nivåer av bilirubin
- hudkløe
- røde og kløende hevede utslett (elveblest)
- hudavskalling
- frysninger

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- reaktivering av mononukleose (Epstein-Barr-virus)
- smerte
- sykdomsfølelse

Legen eller sykepleieren kan beslutte å pause eller avslutte behandlingen dersom du får leverproblemer, en alvorlig infeksjon, eller dersom blodverdiene forblir for lave.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Teizeild

Legen, apoteket eller sykepleieren er ansvarlig for oppbevaring av legemidlet og for å kassere ubrukt materiale på riktig måte. Følgende informasjon er beregnet for helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Hetteglassene skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares stående.

Etter fortynning

i.v. infusjonsposer

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk er vist i 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør ikke overstige 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Infusjoner gitt i sprøyte

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer i kjøleskaptemperatur (2 °C til 8 °C), etterfulgt av maks. 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør ikke overstige 12 timer i kjøleskaptemperatur (2 °C til 8 °C), etterfulgt av maks. 6 timer ved romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Teizeild

- Virkestoff er teplizumab
- Ett hetteglass inneholder enten 2 mg eller 0,5 mg teplizumab
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Teizeild inneholder natrium og polysorbat 80»).

Hvordan Teizeild ser ut og innholdet i pakningen

Teizeild er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i hetteglass (1 mg/ml). Det er en klar, fargeløs oppløsning. Teizeild leveres i eske som inneholder 1, 10 eller 14 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España**Polska**

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning til intravenøs administrering

- Teizeild skal fortynnes før bruk. Dette krever en fortynning i to trinn.
- Ved tilberedning for fortynning skal hetteglass(ene) inspiseres visuelt før bruk (oppløsningen skal være klar og fargeløs). Skal ikke brukes ved påvisning av partikler eller misfarging.
- Skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.
- Start infusjonen umiddelbart etter fortynning. Dersom den ikke brukes umiddelbart, skal den fortynnete oppløsningen til infusjon oppbevares (se pakningsvedlegg, avsnitt «Hvordan du oppbevarer Teizeild»).

Beregning av dose:

- Beregn pasientens BSA (f.eks. ved bruk av Mosteller-formelen) før behandling:

- Bruk pasientens BSA til å beregne dosen basert på behandlingsdag (se pkt. 4.2).

$$\text{Dose (x mikrog)} = \text{Daglig dosenivå} \left(\frac{\text{x mikrogram}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Bestem hetteglass(ene) som skal brukes basert på pasientens BSA og beregnet dose.

Trinn 1: Initial fortynning (1:10)

- Kontroller hetteglassetiketten før du tilbereder fortynningen.

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 2 mg/2 ml:

- Klargjør 18 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i én av følgende:
 - Sterilt hetteglass av glass
eller
 - Steril infusjonspose ≤ 50 ml av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)
eller
 - Steril sprøyte (polypropylen (PP), polykarbonat (PC) eller glass)

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 0,5 mg/0,5 ml:

- Klargjør 4,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i én av følgende:
 - Sterilt hetteglass av glass
eller
 - Steril infusjonspose ≤ 25 ml av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)
eller
 - Steril sprøyte (polypropylen (PP), polykarbonat (PC) eller glass)
- Fjern «flip-off»-lokket på hetteglasset – dette markerer tidspunktet for start av tilberedning.

Basert på doseringskrav etter BSA, kan det være behov for mer enn ett hetteglass med Teizeild.

For å sikre at hele dosen for hver dag er inkludert i én (1) infusjonspose eller sprøyte i dette tilfellet:

- Tilbered separate innledende fortynningsvæsker for hvert hetteglass
- Tilsett det samlede volumet for beregnet dose i én infusjonspose eller sprøyte

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 2 mg/2 ml:

- Trekk opp 2 ml Teizeild fra hetteglasset og overfør volumet langsomt til 18 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland forsiktig ved å rotere hetteglasset langsomt eller ved å vippe infusjonsposen eller sprøyten. Den endelige fortynnede oppløsningen på 20 ml inneholder 100 mikrogram/ml teplizumab.

Hvis du bruker et hetteglass som inneholder 0,5 mg/0,5 ml:

- Trekk opp 0,5 ml Teizeild fra hetteglasset og overfør volumet langsomt til 4,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Bland forsiktig ved å rotere hetteglasset langsomt eller ved å vippe infusjonsposen eller sprøyten. Den endelige fortynnede oppløsningen på 5 ml inneholder 100 mikrogram/ml teplizumab.

For begge presentasjoner:

- Beregn volumet av Teizeild-oppløsningen (100 mikrogram/ml) fra trinn 1 som skal fortynnes videre i trinn 2.

$$\text{Volum av initial fortynning, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dose (x mikrogram)}}{100}$$

Trinn 2: Endelig fortynning

Det finnes to ulike metoder for intravenøs administrering av endelig fortynning: infusjonspose eller infusjon med sprøytepumpe. Bruk egnet beregning avhengig av valgt metode.

- Metode 1: Infusjonspose til intravenøs administrering:
 - Bruk en sprøyte med egnet størrelse og trekk opp volumet av fortynnet oppløsning som kreves for den dagens beregnede dose fra oppløsningen med 100 mikrogram/ml (se Trinn 1: Initial fortynning (1:10)).
 - Tilsett innholdet fra sprøyten med dosen langsomt i en infusjonspose av PVC med DEHP som inneholder 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Vipp infusjonsposen forsiktig for å sikre tilstrekkelig blanding. Skal ikke ristes.
 - Infusjonen skal gis over minimum 30 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres ved behov for å bedre pasientens toleranse.
- Metode 2: Sprøyte (PP eller PC) til intravenøs infusjon via sprøytepumpe [konsentrasjon 15 mikrogram/ml til 60 mikrogram/ml med et maksimalt infusjonsvolum på 60 ml]:
 - Beregn maksimalt volum som kan administreres for beregnet dose (basert på behandlingsdag, dose og pasientens BSA) ved bruk av en infusjonskonsentrasjon på minimum 15 mikrogram/ml.

$$\text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dose (x mikrogram)}}{\text{Infusjonskonsentrasjon på minimum 15 mikrogram/ml}}$$

- Beregn volumet med natriumkloridoppløsning som skal tilsettes infusjonssprøyten:
 - a) Dersom det beregnede maksimale volumet som skal administreres er ≤ 60 ml:
$$\text{Volum}_{\text{Natriumklorid oppløsning}}(\text{ml}) = \text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml}) - \text{Volum}_{\text{initial fortynning, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Dersom det beregnede maksimale volumet som skal administreres overstiger 60 ml, skal maksimalt infusjonsvolum begrenses til 60 ml:
$$\text{Volum}_{\text{Natriumkloridoppløsning}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volum}_{\text{initial fortynning, 1:10}}(\text{ml})$$
- Mål opp riktig volum natriumkloridoppløsning og overfør det til infusjonssprøyten.
- Bruk en sprøyte med egnet størrelse til å trekke opp det fortynnete volumet av Teizeild-oppløsning som er beregnet ovenfor (se volum for initial fortynning, 1:10), og tilsett dette i infusjonssprøyten.
- Vipp infusjonssprøyten forsiktig for å sikre tilstrekkelig blanding av løsningen. Skal ikke ristes.
- Koble infusjonssprøyten til en sprøytepumpe. Sprøytepumpen må være i stand til å avgi infusjonshastigheter ned til 1 ml/time.
- Start infusjonen med sprøytepumpe - **ikke trykk ned sprøyten manuelt**. Beregn infusjonshastigheten (for å sikre minimum 30 minutters infusjonstid). Den maksimale infusjonshastigheten skal være 2 ml/min (maksimalt 120 ml/time). Den faktiske hastigheten vil variere avhengig av infusjonsvolumet, som vist nedenfor.

$$\text{Infusjonsrate (ml/minutt)} = \frac{\text{Volum}_{\text{Infusjon}}(\text{ml})}{30 \text{ minutter}}$$

- Administrasjon av infusjonen skal ha en gå over minimum 30 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres ved behov for å bedre pasientens toleranse.

Destruksjon:

Ubrukte deler av den resterende fortynnede Teizeild-oppløsningen i PVC-infusjonspose med DEHP, sprøyte eller sterilt hetteglass skal kasseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.