

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teizeild 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg teplizumab.

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg teplizumab i 2 ml koncentrat (2 mg/2 ml).

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg teplizumab i 0,5 ml koncentrat (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab är en monoklonal antikropp (humaniserad IgG1-kappa) framställd med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med 2 ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning av teplizumab innehåller 7,45 mg natrium och 0,10 mg polysorbat 80.

Varje injektionsflaska med 0,5 ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning av teplizumab innehåller 1,86 mg natrium och 0,025 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teizeild är indicerat för att fördröja uppkomsten av typ 1-diabetes (T1D) stadium 3 hos vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder med T1D stadium 2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Teizeild ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med tillgång till lämpliga läkemedel och medicinsk utrustning för att hantera eventuella svåra biverkningar.

Laboratorieundersökningar och vaccination före behandlingsstart

- Innan behandling med Teizeild påbörjas ska fullständigt blodstatus och leverenzymtest tas.
- Användning av Teizeild rekommenderas inte hos patienter med (se avsnitt 4.4):
 - lymfocytantal mindre än $1,0 \times 10^9/l$
 - hemoglobin mindre än 100 g/l
 - trombocytantal mindre än $100 \times 10^9/l$
 - absolut neutrofilantal mindre än $1,5 \times 10^9/l$
 - förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 2 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller bilirubin högre än 1,5 gånger ULN
 - laboratoriebevis eller kliniska bevis på akut infektion med Epstein-Barr-virus (EBV) eller cytomegalovirus (CMV)
 - aktiv allvarlig infektion eller kronisk aktiv infektion med undantag för lokal hudinfektion.
- Alla relevanta vaccinationer enligt den individuella patientens ålder och vaccinationsprogrammet för barn ska ges innan behandling med Teizeild påbörjas (se avsnitt 4.4 för detaljerad vägledning).

Premedicinering

Följande premedicinering ska användas före infusion med Teizeild under de första 5 dagarnas dosering: (1) ett NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller paracetamol, (2) ett antihistamin och (3) användning av ett antiemetiskt läkemedel kan övervägas (se avsnitt 4.4). Ytterligare doser av premedicinering ska administreras vid behov.

Dosering

Teizeild ska administreras som intravenös infusion (under minst 30 minuter) med dosering baserad på kroppsytan, en gång dagligen under 14 dagar i följd enligt följande:

- Dag 1: 65 mikrogram/m²
- Dag 2: 125 mikrogram/m²
- Dag 3: 250 mikrogram/m²
- Dag 4: 500 mikrogram/m²
- Dag 5 till 14: 1 030 mikrogram/m²

Missad(e) dos(er)

Om en planerad Teizeild-infusion missas ska doseringen återupptas genom att alla återstående doser administreras på varandra följande dagar för att fullfölja behandlingscykeln på 14 dagar.

Behandlingsavbrott

Behandlingen kan behöva avbrytas tillfälligt baserat på hur allvarliga avvikelserna i laboratorievärdena är. Baserat på klinisk bedömning ska behandlingen avbrytas om trombocytantalet, neutrofilantalet eller hemoglobinnivån signifikant minskar.

Dosavbrottet får inte vara längre än 3 dagar. Doseringen kan återupptas genom att administrera alla återstående doser på varandra följande dagar för att fullfölja behandlingscykeln på 14 dagar (t.ex. om en dos missas dag 4 och 5, kan doseringen återupptas dag 6 med den dosnivå som gäller för dag 4).

Behandlingen ska permanent avslutas:

- vid förhöjda leverenzymvärden (ALAT eller ASAT högre än 5 gånger ULN) eller bilirubin högre än 3 gånger ULN
- vid långvarig svår lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocyter/l som varar i 1 vecka eller längre)
- vid kliniskt relevant minskning av trombocytantalet, neutrofilantalet eller hemoglobinnivån (läkarens beslut baserat på patientens individuella data) under 3 på varandra följande dagar
- om en allvarlig infektion utvecklas.

För mer information se avsnitt 4.4 och 4.8.

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier inkluderade inte äldre patienter (65 år eller äldre).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Kroppsvikt

Dosering baserad på kroppsytta krävs för att uppnå den avsedda exponeringen för Teizeild oavsett kroppsvikt (se Dosering och avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Teizeild för barn under 8 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Teizeild ska administreras som intravenös infusion under minst 30 minuter.

Två doser ska inte administreras samma dag.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS) har observerats i kliniska studier hos patienter som behandlats med teplizumab under behandlingsperioden och fram till 28 dagar efter den sista administreringen (se avsnitt 4.8). Symtomen på CRS inkluderade feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, artralgi, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT och förhöjt totalbilirubin. Dessa symtom förekom vanligtvis under de första 5 dagarna av behandlingen (se avsnitt 4.8).

För att lindra CRS ska:

- premedicinering med antipyretika, antihistaminer och eventuellt antiemetika administreras före behandling (se avsnitt 4.2)
- leverenzymerna och bilirubin kontrolleras under behandlingen, oftare under den första veckan. Behandlingen ska avslutas hos patienter med förhöjt ALAT eller ASAT högre än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller bilirubin högre än 3 gånger ULN.
- symtom på CRS behandlas med antipyretika, antihistaminer och/eller antiemetika. Om svårt CRS utvecklas ska tillfälligt dosavbrott under 1–2 dagar övervägas (och återstående doser administreras på varandra följande dagar för att fullfölja behandlingscykeln på 14 dagar). Om

CRS inte förbättras, eller om CRS återkommer trots avbrottet, kan det vara nödvändigt att avsluta behandlingen.

Allvarliga infektioner

Bakterie- och virusinfektioner har förekommit hos patienter som behandlats med Teizeild, inklusive gastroenterit, cellulit, pneumoni, abscess och sepsis (se avsnitt 4.8). Användning av Teizeild rekommenderas inte hos patienter med aktiv allvarlig infektion eller annan kronisk infektion än lokal hudinfektion. Patienter ska kontrolleras avseende tecken och symtom på infektion under och efter behandlingen. Om en allvarlig infektion utvecklas, ska den behandlas på lämpligt sätt och behandlingen med Teizeild avslutas.

Lymfopeni

I kliniska studier förekom lymfopeni hos 75 % av patienterna som behandlades med Teizeild. För de flesta patienter som fick lymfopeni började lymfocytnivåerna återhämta sig efter den femte behandlingsdagen och återgick till värden före behandlingen inom två veckor efter fullföljd behandling och utan dosavbrott (se avsnitt 4.8).

Antalet vita blodkroppar ska kontrolleras under behandlingsperioden. Om långvarig svår lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocyter/l som varar i 1 vecka eller längre) utvecklas, ska behandlingen med Teizeild avslutas (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner

Akuta överkänslighetsreaktioner inklusive serumsjuka, angioödem, urtikaria, hudutslag, kräkningar och bronkospasm förekom hos patienter som behandlades med Teizeild. Generaliserade hudreaktioner och anafylaxi förekom hos minst en patient (se avsnitt 4.8). Om allvarliga överkänslighetsreaktioner uppstår, ska behandlingen med Teizeild avslutas och överkänslighetsreaktionen omedelbart behandlas.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande försvagade vacciner hos patienter som behandlats med Teizeild har inte studerats. Dessutom kan Teizeild påverka immunsvaret på vaccination och minska vaccineffekten.

- Alla relevanta vaccinationer enligt den individuella patientens ålder och vaccinationsprogrammet för barn ska administreras innan behandling med Teizeild påbörjas (se avsnitt 4.2).
- Vaccination med inaktiverade vacciner eller mRNA-vacciner rekommenderas inte inom 2 veckor före behandling, under behandling och upp till 6 veckor efter fullföljd behandling.
- Vaccination med levande försvagade vacciner rekommenderas inte inom 8 veckor före behandlingsstart, under behandling och upp till 52 veckor efter fullföljd behandling.

Glukosövervakning

Blodglukos ska kontrolleras och uppmärksamhet ska finnas på symtom och tecken på hypoglykemi eller hyperglykemi. Diabetes ska hanteras enligt gällande praxis.

Övriga överväganden

Patienter ska inte ha typ 2-diabetes (T2D) eller sekundär dysglykemi relaterad till ett annat tillstånd än T1D (t.ex. sekundär diabetes på grund av läkemedel eller operation, monogen diabetes).

Utbildnings-/säkerhetsguide

Hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av patienter som behandlas med Teizeild ska känna till de guider som finns tillgängliga för säker användning av detta läkemedel och informera patienterna om de eventuella riskerna som är associerade med användning av Teizeild.

- Guide för riskminimering till hälso- och sjukvårdspersonal: Guide till hälso- och sjukvårdspersonal
- Guide för riskminimering till patienter: Patientguide – ska ges till patienter av hälso- och sjukvårdspersonal

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”. Teizeild administreras i 0,9 % natriumklorid injektionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6).

Polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 0,10 mg polysorbat 80 per 2 ml injektionsflaska och 0,025 mg polysorbat 80 per 0,5 ml injektionsflaska, motsvarande 0,05 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Teizeild ska administreras med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med immunmodulerande läkemedel eller läkemedel som är associerade med signifikanta leveravvikelser eller cytopenier.

Cytokinfrisättningssyndrom åtföljt av en lätt och övergående ökning av IL-6-koncentrationer kan förekomma med Teizeild.

Teizeild förväntas inte ha några relevanta cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner.

Teizeild kan påverka immunsvaret på vaccination (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med teplizumab och i 30 dagar efter den sista dosen. Teizeild rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av teplizumab hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Teizeild rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om teplizumab utsöndras i bröstmjolk. Toxikologiska djurdata tyder på att teplizumab utsöndras i mjölk från digivande möss (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Teizeild och i 30 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekterna av teplizumab på fertiliteten. Fertilitet och reproduktionsförmåga påverkades inte hos hon- eller hanmöss som behandlades med surrogatantikropp mot CD3 från mus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teizeild har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var lymfopeni (75 %), leukopeni (58 %), neutropeni (37 %) och hudutslag (36 %). Den vanligaste allvarliga biverkningen var cytokinfrisättningsyndrom (0,9 %). Andra allvarliga biverkningar inkluderade förhöjt alaninaminotransferas (0,2 %), förhöjt aspartataminotransferas (0,2 %), lymfopeni (0,2 %), neutropeni (0,2 %) och infektion (0,2 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som förekommit hos patienter i den poolade säkerhetsanalysen av kliniska studier och efter godkännande för försäljning visas i tabell 1 per MedDRA-organsystem enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Infektioner ¹	Reaktivering av Epstein-Barr-virus
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, minskat hemoglobin	Eosinofili		
Immunsystemet		Cytokin-frisättningsyndrom	Överkänslighet ¹	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående	Diarré, buksmärta		
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas	Förhöjt bilirubin		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Makulopapulära		

		utslag, kliande utslag, urtikaria, fjällande hud		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, trötthet	Frossa		Smärta, sjukdom

¹ Rapporterad som allvarlig – se ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

I studie TN-10 rapporterades CRS hos 2 % av patienterna som behandlades med Teizeild.

I poolen med 7 kliniska studier förekom CRS hos 6 % av patienterna som behandlades med Teizeild. Hos 14 % av dessa patienter rapporterades CRS som allvarligt (se avsnitt 4.4). Förhöjningar av levertransaminaser observerades oftare hos patienter som behandlades med Teizeild och hade CRS.

Allvarliga infektioner

I studie TN-10 rapporterades allvarliga infektioner (cellulit, gastroenterit, pneumoni, sårinfektion) hos 9 % av patienterna som behandlades med Teizeild.

I poolen med 7 kliniska studier rapporterades allvarliga infektioner, inklusive gastroenterit, cellulit, pneumoni, abscess, sepsis och infektiös mononukleos, hos 3,1 % av patienterna som behandlades med Teizeild.

Lymfopeni

I studie TN-10 rapporterades lymfopeni hos 73 % av patienterna som behandlades med Teizeild. Nadirvärdet för lymfocytantalet nåddes i genomsnitt dag 5 av behandlingen. Värdena återhämtade sig och hade återgått till baslinjen vid vecka 6 (se avsnitt 4.4).

I poolen med 7 kliniska studier förekom svår lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l), som varade i 1 vecka eller längre, hos 2 % av patienterna som behandlades med Teizeild och 0,5 % av patienterna avslutade behandlingen permanent på grund av lymfopeni.

Hudutslag och överkänslighetsreaktioner

I studie TN-10 rapporterades överkänslighetsreaktioner med Teizeild. Serumsjuka observerades hos 2 % av patienterna som behandlades med Teizeild.

Poolen med 7 kliniska studier på patienter visade följande:

- Anafylaxi (med hypoxi och bronkospasm) observerades hos en patient som behandlades med Teizeild och som var inlagd på sjukhus.
- Angioödem (periorbitalt och i ansiktet) observerades hos 0,2 % av patienterna som behandlades med Teizeild.
- Perifert och generaliserat ödem rapporterades hos 1,2 % av patienterna som behandlades med Teizeild.
- Hudutslag observerades hos 36 % av patienterna som behandlades med Teizeild. 0,3 % av patienterna som behandlades med Teizeild hade allvarligt hudutslag.
- Urtikaria rapporterades hos 2,7 % av patienterna som behandlades med Teizeild.
- Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 1 % av patienterna som behandlades med Teizeild. Mindre än 0,1 % av patienterna som behandlades med Teizeild hade en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Minskat hemoglobin och trombocytopeni

I poolen med 7 kliniska studier rapporterades minskat hemoglobin hos 23 % av patienterna som behandlades med Teizeild, medan trombocytopeni rapporterades hos 17 % av patienterna som behandlades med Teizeild. Återhämtning inträffade inom 2 till 4 veckor efter behandlingen. I kliniska studier avbröt 1,2 % av patienterna som behandlades med Teizeild behandlingen på grund av att hemoglobin var lägre än 85 g/l (eller minskade mer än 20 g/l till ett värde lägre än 100 g/l) och 1 % avbröt behandlingen med Teizeild till följd av trombocytantal lägre än 50×10^9 trombocyter/l.

Förhöjda leverenzym- och bilirubinvärden

Förhöjda leverenzym- och bilirubinvärden observerades hos patienter som behandlades med Teizeild, både hos patienter med CRS och utan CRS. I laboratorieanalysen hade 7,8 % av patienterna som behandlades med Teizeild ett högsta ALAT-värde mer än 3 gånger ULN. För ASAT hade 5,3 % av patienterna som behandlades med Teizeild ett högsta ASAT-värde mer än 3 gånger ULN. I de flesta fall var förhöjda leverenzymvärden övergående och försvann inom 1–2 veckor efter behandlingen.

Immunogenicitet

Den observerade incidensen av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) är i hög grad beroende av analysens känslighet och specificitet. På grund av skillnader i analysmetoder är det inte meningsfullt att jämföra incidensen av anti-läkemedelsantikroppar i den studie som beskrivs nedan med incidensen av anti-läkemedelsantikroppar i andra studier.

I den placebokontrollerade studien på patienter från 8 års ålder med T1D stadium 2 (studie TN-10) (se avsnitt 5.1) utvecklade cirka 57 % av patienterna som behandlades med Teizeild behandlingsrelaterade antikroppar mot teplizumab, varav 46 % utvecklade neutraliserande antikroppar.

Baserat på tillgängliga data kan inga definitiva slutsatser dras beträffande hur anti-läkemedelsantikroppar inverkar på farmakokinetiken, farmakodynamiken eller effekten av Teizeild.

Pediatrisk population

Immunogenicitetsdata hos barn under 8 år har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med teplizumab.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av Teizeild. I händelse av en överdosering ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och alla lämpliga åtgärder ska omedelbart vidtas. Klinisk bedömning ska göras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diabetesmedel, ATC-kod: A10XX01

Verkningsmekanism

Teplizumab binder till CD3 (ett antigen på ytan av T-lymfocyter) och fördröjer sjukdomsprogressionen hos patienter med T1D stadium 2. Mekanismen kan innebära partiell agonistisk signalering som leder till deaktivering av autoreaktiva CD8⁺ T-lymfocyter och minskad

immunmedierad nedbrytning av betaceller. Teplizumab leder till en ökning av andelen CD8⁺ T-celler med tecken på utmattning i perifert blod.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska studier har visat att teplizumab binder till CD3-molekyler på ytan av både CD4⁺- och CD8⁺-T-celler under behandlingen och att teplizumab/CD3-komplexet överförs från ytan av T-celler till cellernas inre. Farmakodynamiska effekter inkluderar övergående lymfopeni med en minskning av cirkulerande T-celler där nadirvärdet nås den 5:e dagen av doseringen under en 14-dagars behandlingscykel med teplizumab (se avsnitt 4.4). Förhållandet mellan exponering och behandlingssvar för teplizumab och tiden till farmakodynamiskt behandlingssvar avseende säkerheten och effekten av teplizumab har inte fullständigt klarlagts.

Målpopulation

Teplizumab är indicerat för vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder med diagnosen T1D stadium 2.

T1D stadium 2 bekräftas enligt följande:

- minst två positiva autoantikroppar mot bukspottkörtelns ö-celler
- dysglykemi utan tydlig hyperglykemi.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av teplizumab undersöktes i följande kliniska studie:

Studie TN-10

En randomiserad, dubbelblind, händelsedrivna, placebokontrollerad studie på 76 patienter i åldern 8 till 49 år med T1D stadium 2. T1D stadium 2 definierades som att ha båda följande:

1. två eller flera av följande autoantikroppar mot bukspottkörtelns ö-celler:
 - autoantikroppar mot glutaminsyradekarboxylas 65 (GAD)
 - autoantikroppar mot insulin (IAA)
 - autoantikroppar mot insulinoma antigen-2 (IA-2A)
 - autoantikroppar mot zinktransportör 8 (ZnT8)
 - ö-cellsautoantikroppar (ICA)
2. dysglykemi i oralt glukostoleranstest.

I denna studie randomiserades patienterna 1:1 till att få teplizumab eller placebo en gång dagligen som intravenös infusion i 14 dagar. De två behandlingsgrupperna var:

- Grupp 1: en daglig intravenös dos på 51 mikrogram/m² studiedag 0, 103 mikrogram/m² studiedag 1, 207 mikrogram/m² studiedag 2 och 413 mikrogram/m² studiedag 3 och en daglig dos på 826 mikrogram/m² studiedagarna 4 till 13. Den totala dosen för cykeln på 14 dagar var cirka 9 034 mikrogram/m².
- Grupp 2: enbart intravenös placebo.

Den totala exponeringen hos patienter i gruppen som fick teplizumab motsvarade den totala exponeringen som uppnåddes med den rekommenderade totala dosen av teplizumab (se avsnitt 4.2). Det primära effektmåttet i denna studie var tiden från randomisering till diagnosen T1D stadium 3.

Patientkaraktäristika vid baslinjen

I denna studie var 45 % kvinnor och medianåldern var 14 år (72 % var < 18 år). Patientkaraktäristika visas i tabell 2.

Tabell 2. Baslinjekarakteristika för vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder med T1D stadium 2 (studie TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Åldersgrupp		
≥ 18 år	34 %	19 %
< 18 år	66 %	81 %
Pediatrika åldersgrupper enligt kvartiler		
8 till < 11 år	21 %	25 %
11 till < 14 år	27 %	31 %
14 till < 18 år	18 %	25 %
Glukos, mg/dl²		
Median (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
Oralt glukostoleranstest, 30 minuter, median (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
Oralt glukostoleranstest, 60 minuter, median (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
Oralt glukostoleranstest, 90 minuter, median (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
Oralt glukostoleranstest, 120 minuter, median (min, max)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
Median (min, max)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Både DR3 och DR4	25 %	22 %
Enbart DR3	23 %	25 %
Enbart DR4	36 %	44 %
Varken DR3 eller DR4	11 %	9 %
Ej analyserat	5 %	0
Typ av positiv autoantikropp		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Positiva autoantikroppar (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ ITT-population (intent to treat)

² Glukosdata är AUC-värden (area under koncentrationstidskurvan) från det orala glukostoleranstestet. Förkortningar: HbA1c = hemoglobin A1c, SD = standardavvikelse, HLA = humant leukocytantigen, GAD65 = glutaminsyradekarboxylas 65 (GAD)-autoantikropp, IAA = insulinautoantikropp, IA-2A = insulinoma antigen-2-autoantikropp, ZnT8A = zinktransportör 8-autoantikropp, ICA = ö-cellsautoantikropp.

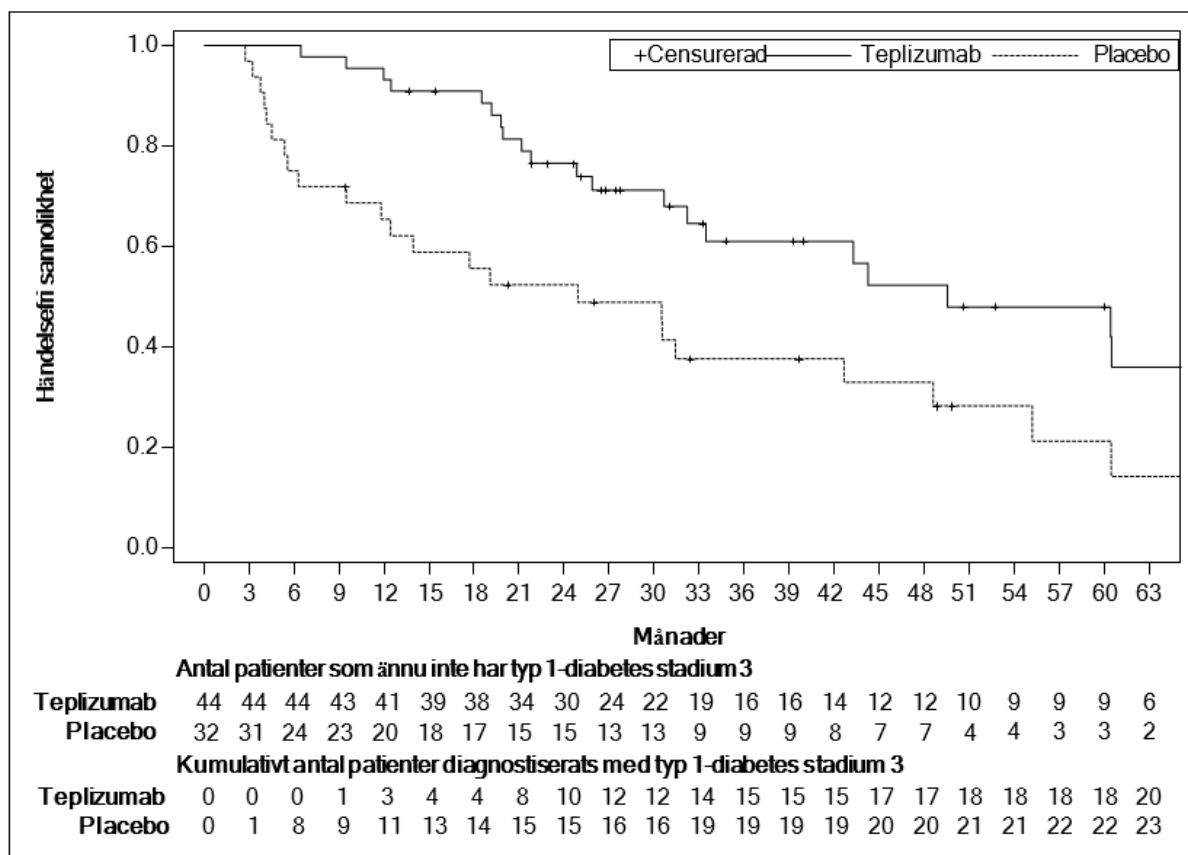
Effektresultat

I studie TN-10 diagnostiserades T1D stadium 3 hos 20 (45 %) av patienterna som behandlades med teplizumab och hos 23 (72 %) av patienterna som behandlades med placebo. Cox proportionella riskmodell, stratifierad efter ålder och oral glukostolerans vid randomisering, visade att mediantiden från randomisering till diagnosen T1D stadium 3 var 50 månader i teplizumabgruppen och 25 månader i placebogruppen. Skillnaden var 25 månader. Med en median uppföljningstid på 51 månader

resulterade behandling med teplizumab i en statistiskt signifikant fördröjning i utvecklingen av T1D stadium 3 med en riskkvot på 0,41 (95 % KI: 0,22 till 0,78; $p = 0,0066$) (figur 1).

Studie TN-10 var inte utformad för att bedöma om det fanns skillnader i effekt mellan subgrupperna baserat på demografiska karakteristika eller sjukdomskaraktistika vid baslinjen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över tiden till diagnos av T1D stadium 3 hos vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder med T1D stadium 2 efter behandlingsgrupp (studie TN-10)¹



¹ ITT-population

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Teizeild innehållande teplizumab för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för prevention av typ 1-diabetes mellitus stadium 3 enligt den pediatrika utredningsplanen (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, för den godkända indikationen (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Steady state-koncentrationer av teplizumab förväntas inte uppnås under 14-dagars behandlingscykel med teplizumab.

Absorption

Det finns ingen information om absorption eftersom teplizumab administreras intravenöst.

Distribution

Inga proteinbindningsstudier har utförts eftersom teplizumab är en monoklonal antikropp.

Metabolism

Teplizumab förväntas metaboliseras till små peptider via katabola vägar.

Eliminering

Den skenbara halveringstiden för eliminering av teplizumab är ungefär 3 dagar.

Särskilda populationer

Ålder

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för teplizumab observerades baserat på ålder (8 till 35 år).

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för teplizumab observerades baserat på kön.

Etnicitet

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för teplizumab observerades baserat på etnicitet (vit, asiatisk).

Kroppsvikt

Dosering baserad på kroppsytan ger en jämn exponering för teplizumab oavsett kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier för att utvärdera farmakokinetiken för teplizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier för att utvärdera farmakokinetiken för teplizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för teplizumab hos barn under 8 år har inte fastställts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier har utförts för att utvärdera den gentoxiska, inklusive mutagena, potentialen hos teplizumab. Som en antikropp förväntas inte teplizumab interagera direkt med DNA. Inga långtidsstudier på djur har utförts för bedömning av karcinogen potential hos teplizumab. Baserat på den sammanvägda bedömningen och den föreslagna långvariga immunmodulerande verkningsmekanismen kan en mycket låg potentiell risk för karcinogenicitet inte helt uteslutas.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

Prekliniska studier utförda på möss med en surrogatantikropp mot CD3 från mus tyder på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet och embryofetal utveckling.

En embryofetal utvecklingstoxicitetsstudie på dräktiga möss som fick en subkutan injektion vid dosnivåer på 0, 0,03, 0,3 eller 20 mg/kg på dräktighetsdagarna 6, 10 och 14 visade en ökad förlust av embryon efter implantation i 20 mg/kg-gruppen vid förekomst av maternell toxicitet.

I en pre- och postnatal utvecklingstoxicitetsstudie på dräktiga möss med administrering var tredje dag från dräktighetsdag 6 till laktationsdag 19 vid doser på 0, 0,3, 3 eller 20 mg/kg observerades ingen maternell toxicitet eller ökad incidens av förlust av embryon efter implantation. Minskningar i T-cellspopulationer och öknings i antalet B-celler och en minskning av det adaptiva immunsvaret på hemocyanin från nyckelhålssnäcka (keyhole limpet hemocyanin, KLH) observerades hos avkomman

dag 35 och 84 efter födseln vid 20 mg/kg. Surrogatantikropp återfanns i avkommans serum i en koncentration som var mindre än 1,5 % av den i maternellt serum vid den höga dosen. En tendens till minskad fertilitet observerades hos avkomman till honor vid 20 mg/kg.

Fertilitet och reproduktionsförmåga påverkades inte hos hon- eller hanmöss som fick surrogatantikropp mot CD3 från mus subkutant vid doser upp till 20 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfat
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Teizeild får inte ges blandat med andra läkemedel i samma infusions slang.

Oförenliga material:

- Intravenösa infusionspåsar av etenpropensampolymer (EPC) och polypropen (PP)
- Ljusskyddade infusionsset
- För Teizeild-dos < 68 mikrogram: blandning av polyeten (PE) och polyolefin (PO).
- För Teizeild-dos < 240 mikrogram: påsar av etenvinylacetat (EVA)
- Injektionsflaskor av glas eller sprutor av glas för beredning och infusion av slutlig spädning.

Detta läkemedel ska beredas och administreras enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 och 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter spädning

Intravenösa infusionspåsar

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet under användning har visats i upp till 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt rekommenderas det att läkemedlet används omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Infusioner med spruta

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet under användning har visats i upp till 12 timmar vid kylskåpstemperatur (2 °C–8 °C) och därefter i högst 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt rekommenderas det att läkemedlet används omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 12 timmar vid kylskåpstemperatur (2 °C–8 °C) och därefter högst 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras upprätt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Teizeild tillhandahålls i:

2 ml koncentrat innehållande 2 mg teplizumab i en 2 ml injektionsflaska av typ 1 av borosilikatglas med en butylgummiprop och en aluminiumförsegling med ett blått snäpplock av polypropen. Förpackningsstorlekar med 1, 10 eller 14 injektionsflaskor.

0,5 ml koncentrat innehållande 0,5 mg teplizumab i en 2 ml injektionsflaska av typ 1 av borosilikatglas med en butylgummiprop och en aluminiumförsegling med ett orange snäpplock av polypropen. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös administrering

- Teizeild måste spädas före användning. Spädningen görs i två steg.
- Vid beredning för spädning ska injektionsflaskan (injektionsflaskorna) kontrolleras visuellt före användning (lösningen ska vara klar och färglös). Använd inte om lösningen innehåller partiklar eller är färgad.
- Bered med aseptisk teknik. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsdos.
- Påbörja infusionen omedelbart efter spädning. Om läkemedlet inte används omedelbart, förvara den spädda infusionslösningen (se avsnitt 6.3).

Beräkning av dosen:

- Beräkna patientens kroppsytta (t.ex. med Mosteller-formeln) före behandlingen.
- Använd patientens kroppsytta för att beräkna dosen baserat på behandlingsdag (se avsnitt 4.2).

$$\text{Dos (x mikrogram)} = \text{Dagens dosnivå} \left(\frac{\text{x mikrogram}}{\text{m}^2} \right) \times \text{kroppsytta (m}^2\text{)}$$

- Fastställ antalet injektionsflaskor som ska användas baserat på patientens kroppsytta och den beräknade dosen.

Steg 1: Första spädning (1:10)

- Kontrollera injektionsflaskans etikett före beredning av spädningen.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 2 mg/2 ml:

- Bered 18 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i:
 - en steril injektionsflaska av glas
 - eller
 - en steril ≤ 50 ml infusionspåse av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylhexyl)-ftalat (DEHP)

- eller
○ en steril spruta (polypropen (PP), polykarbonat (PC) eller glas).

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 0,5 mg/0,5 ml:

- Bered 4,5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i:
 - en steril injektionsflaska av glas
eller
 - en steril ≤ 25 ml infusionspåse av PVC med DEHP
eller
 - en steril spruta (PP, PC eller glas).
- Ta bort locket från injektionsflaskan – det här är starttiden för beredningen (se avsnitt 6.3).

På grund av att doseringen baseras på patientens kroppsytta kan fler än en injektionsflaska med Teizeild behövas.

I detta fall, för att säkerställa att hela dosen för varje dag ryms i en (1) infusionspåse eller infusionspruta:

- Bered separata första spädningslösningar för varje injektionsflaska.
- Tillsätt den kumulativa volymen för den beräknade dosen till en enda infusionspåse eller infusionspruta.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 2 mg/2 ml:

- Ta bort 2 ml Teizeild från injektionsflaskan och tillsätt långsamt i 18 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Blanda försiktigt genom att långsamt snurra injektionsflaskan eller vända på infusionspåsen eller infusionsprutan. Detta resulterar i 20 ml utspädd lösning som innehåller 100 mikrogram (mikrog)/ml teplizumab.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 0,5 mg/0,5 ml:

- Ta bort 0,5 ml Teizeild från injektionsflaskan och tillsätt långsamt i 4,5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Blanda försiktigt genom att långsamt snurra injektionsflaskan eller vända på infusionspåsen eller infusionsprutan. Detta resulterar i 5 ml utspädd lösning som innehåller 100 mikrogram (mikrog)/ml teplizumab.

För båda koncentrationerna:

- Beräkna volymen av 100 mikrogram/ml Teizeild-lösning (beredd i steg 1) för att spädas ytterligare i steg 2.

$$\text{Första spädningsvolym, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dos (x mikrogram)}}{100}$$

Steg 2: Slutlig spädning

Det finns två olika metoder för intravenös administrering av slutlig spädning: infusionspåse eller infusion med sprutpump. Använd lämpligt beräkningssätt beroende på den valda metoden.

- Metod 1: Infusionspåse för intravenös administrering:
 - Använd en spruta av lämplig storlek, dra upp den volym av spädd lösning som behövs för den dagens beräknade dos från lösningen med 100 mikrogram/ml (se steg 1: första spädning, 1:10).
 - Tillsätt långsamt innehållet från sprutan med dosen till en infusionspåse av PVC med DEHP innehållande 25 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Vänd försiktigt på infusionspåsen för att säkerställa att lösningen blandas tillräckligt. Skaka inte.
 - Infusionen varar minst 30 minuter. Hastigheten kan sänkas av tolerabilitetsskäl.

- Metod 2: Spruta (PP eller PC) för intravenös infusion via sprutpump (koncentrationen varierar mellan 15 mikrogram/ml och 60 mikrogram/ml med en maximal infusionsvolym på 60 ml):
 - Beräkna den maximala volymen som kan administreras för den beräknade dosen (baserat på behandlingsdag, dos och patientens kroppsytta) med en minsta infusionskoncentration på 15 mikrogram/ml.

$$\text{Volym}_{\text{infusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dos (x mikrogram)}}{\text{Minsta infusionskoncentration 15 mikrogram/ml}}$$

- Beräkna volymen av koksaltlösning som ska tillsättas i infusionssprutan:

- a) Om den beräknade maximala volymen som ska administreras är ≤ 60 ml:

$$\text{Volym}_{\text{koksaltlösning}}(\text{ml}) = \text{Volym}_{\text{infusion}}(\text{ml}) - \text{Volym}_{\text{första spädning, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Om den beräknade maximala volymen som ska administreras överstiger 60 ml, ska den maximala infusionsvolymen begränsas till 60 ml.

$$\text{Volym}_{\text{koksaltlösning}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volym}_{\text{första spädning, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mät den lämpliga volymen av koksaltlösning och tillsätt den i infusionssprutan.
- Använd en lämplig spruta för att dra upp volymen av den utspädda Teizeild-lösningen som beräknats ovan (se volym av den första spädningen 1:10) och tillsätt den i infusionssprutan.
- Vänd försiktigt på infusionssprutan för att säkerställa att lösningen blandas tillräckligt. Skaka inte.
- Fäst infusionssprutan på en sprutpump. Sprutpumpen ska klara av så låga hastigheter som 1 ml/timme.
- Genomför infusionen med sprutpump – **tryck inte sprutans kolv manuellt**. Beräkna infusionshastigheten (för att säkerställa minst 30 minuter). Maximal infusionshastighet ska vara 2 ml/min (max 120 ml/timme). Den faktiska infusionshastigheten kommer att variera beroende på infusionsvolymen, såsom visas nedan.

$$\text{Infusionshastighet (ml/minut)} = \frac{\text{Volym}_{\text{infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ minuter}}$$

- Infusionen varar minst 30 minuter. Hastigheten kan sänkas av tolerabilitetsskal.

Destruktion

Överbliven spädd lösning av Teizeild i infusionspåse av PVC med DEHP, spruta eller steril injektionsflaska av glas ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 januari 2026

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Teizeild i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning och behöriga nationella myndigheter vara ense om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet, däribland kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet syftar till att ge information om de risker som är förknippade med användningen av Teizeild och hur de ska hanteras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att patienter/vårdare samt all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dela ut och administrera Teizeild i varje medlemsstat där Teizeild marknadsförs får följande utbildnings- och säkerhetsinformation som ska delas till alla yrkesgrupper:

- Guide för riskminimering till hälso- och sjukvårdspersonal: Guide till hälso- och sjukvårdspersonal
- Guide för riskminimering till patienter: Patientguide

Guide till hälso- och sjukvårdspersonal

Syftet är att säkerställa (vid förskrivning och initiering av behandling med teplizumab) att den förskrivande/behandlande hälso- och sjukvårdspersonalen och patienten/ombudet diskuterar specifik information och viktiga rekommendationer relaterade till behandling med teplizumab. Detta gäller följande säkerhetsproblem:

- cytokinfrisättningssyndrom
- lymfopeni
- svåra infektioner.

Guiden till hälso- och sjukvårdspersonal inkluderar följande viktiga element:

- information om kravet på att ge premedicinering till patienter, att övervaka den fullständiga blodstatusen och leverenzymerna före, under eller efter behandlingen
- vägledning för vaccination före eller efter behandlingen.

Patientguide

Syftet med denna guide är att patienter som behandlas med teplizumab och deras ombud ska känna till riskerna i samband med användning av teplizumab och kunna känna igen tecken och symtom som tyder på dessa risker.

När behandlingen påbörjas ger hälso- och sjukvårdspersonalen patientguiden till patienten/ombudet (som patienten ska behålla och kunna dela med annan hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i behandlingen). Hälso- och sjukvårdspersonalen kan ladda ner denna patientguide i länder där den finns tillgänglig. Patientguiden hjälper patienten att identifiera följande säkerhetsproblem:

- cytokinfrisättningssyndrom
- lymfopeni
- svåra infektioner.

Patientguiden inkluderar följande viktiga element:

- information till patienten om tecken/symtom som kan tyda på dessa risker och behovet av att omedelbart tala om för läkare eller sjuksköterska om sådana inträffar
- vägledning för vaccination före eller efter behandlingen
- rekommendation om att patienten/ombudet ska läsa bipacksedeln noggrant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Teizeild 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
teplizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg teplizumab i 2 ml koncentrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriumfosfat, natriumdivätefosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 2 mg/2 ml
10 injektionsflaskor, 2 mg/2 ml
14 injektionsflaskor, 2 mg/2 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.
[QR-kod ska inkluderas]
teizeild.info.sanofi

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln för information om hållbarhetstid efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras upprätt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1998/001 1 injektionsflaska
EU/1/25/1998/002 10 injektionsflaskor
EU/1/25/1998/003 14 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Teizeild 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
teplizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg teplizumab i 0,5 ml koncentrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriumfosfat, natriumdivätefosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 0,5 mg/0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.
[QR-kod ska inkluderas]
teizeild.info.sanofi

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln för information om hållbarhetstid efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras upprätt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1998/004 1 injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 mg/2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 mg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Teizeild 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning teplizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Teizeild är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Teizeild
3. Hur Teizeild ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Teizeild ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Teizeild är och vad det används för

Teizeild är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen teplizumab. Teplizumab är en monoklonal antikropp, som är en typ av protein som är utformad för att känna igen och binda till ett specifikt mål i kroppen.

Teizeild används till vuxna och barn från 8 års ålder som har typ 1-diabetes stadium 2. Det används för att fördröja uppkomsten av typ 1-diabetes stadium 3 hos dessa patienter.

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som uppstår när ditt eget immunsystem (kroppens naturliga försvarssystem) felaktigt angriper celler i bukspottkörteln (så kallade betaceller) som producerar insulin (ett hormon som reglerar mängden glukos (socker) i blodet). Med tiden leder detta till en total brist på insulin i kroppen.

Typ 1-diabetes utvecklas i tre stadier. Vid typ 1-diabetes stadium 1 är dina blodsockernivåer normala och du har inga symtom. Vid typ 1-diabetes stadium 2 börjar dina blodsockernivåer stiga och blir onormala. Vid typ 1-diabetes stadium 3 kan din kropp inte själv producera tillräckligt med insulin för att kontrollera ditt blodsocker och du måste få insulinbehandling för att hantera sjukdomen.

Innan du påbörjar behandling med Teizeild ska din läkare bekräfta att du har typ 1-diabetes stadium 2 genom att säkerställa att du testar positivt för 2 eller fler autoantikroppar (en typ av protein som produceras av immunsystemet, vilket visar autoimmun nedbrytning av betaceller i bukspottkörteln) och har avvikande blodsockernivåer (dysglykemi) utan ihållande höga blodsockernivåer (tydlig hyperglykemi).

Den aktiva substansen i Teizeild, teplizumab, binder till en aktiverande molekyll på ytan av T-celler (en typ av vita blodkroppar) kallad CD3. Genom att binda till CD3 inaktiverar teplizumab de T-celler som angriper och förstör betaceller. Detta hjälper till att bevara betacellsfunktionen och fördröjer utvecklingen av typ 1-diabetes.

Om du har frågor om hur Teizeild fungerar eller om din behandling med Teizeild, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du ges Teizeild

Du ska inte ges Teizeild

- om du är allergisk mot teplizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om alla dina sjukdomar innan du ges Teizeild, inklusive om du:

- har en allvarlig infektion – eller en infektion som inte försvinner eller som hela tiden kommer tillbaka
- nyligen har fått eller planerar att få ett vaccin. Teizeild kan påverka hur väl ett vaccin fungerar. Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal att du behandlas med Teizeild innan du får ett vaccin. Beroende på typen av vaccin kommer din läkare att tala om för dig när det är säkert för dig att få något vaccin före och efter behandlingen med Teizeild.

Efter att du fått Teizeild

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever något av följande:

- Feber, illamående, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta (myalgi), ledsmärta (artralgi) eller förhöjda nivåer av leverenzym i blodet, vilket kan vara tecken och symtom på ett allvarligt tillstånd kallat cytokinfrisättningssyndrom (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Feber, frossa, trötthet, illamående, kräkningar, hosta, andnöd, bröstsmärta, svullna lymfkörtlar eller en smärtsam, svullen knöl som känns varm (abscess). Dessa kan vara symtom på en infektion (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Nässelutslag, hudutslag, ledsmärta eller -svullnad, klåda, yrsel, pipande andning, andningssvårigheter eller svullnad av tunga eller läppar. Dessa kan vara symtom på allergiska reaktioner (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Teizeild kan minska antalet lymfocyter, som är en typ av vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa infektioner (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera din lever och din fullständiga blodstatus innan du påbörjar behandlingen och under behandlingen med Teizeild.

Patientguide

Läkaren ger dig en patientguide som innehåller information om eventuella biverkningar, symtom på dessa och instruktioner om vad du ska göra om sådana uppstår. Läs noga igenom den och fråga din läkare om du har frågor om din behandling.

Barn

Säkerhet och effekt för Teizeild för barn under 8 år har inte fastställts.

Andra läkemedel och Teizeild

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Teizeild kan skada ditt ofödda barn.

- Teizeild rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du ammar eller planerar att amma. Det är inte känt om Teizeild passerar över i bröstmjolk och om det kan skada ditt barn.

- Det rekommenderas att amningen avslutas under behandlingen med Teizeild och i 30 dagar efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Teizeild har mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Om du känner dig trött (fatigue) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”) ska du inte köra bil eller använda maskiner innan du diskuterat det med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Teizeild innehåller natrium och polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 0,10 mg polysorbat 80 per 2 ml injektionsflaska och 0,025 mg polysorbat 80 per 0,5 ml injektionsflaska, motsvarande 0,05 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur Teizeild ges

Teizeild ska ges till dig av hälso- och sjukvårdspersonal som har tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera eventuella allvarliga biverkningar. Teizeild ges som en infusion (dropp) i en ven (intravenöst, i.v.).

Din läkare bestämmer din dos av Teizeild baserat på din kroppsytta, som är ett sätt att mäta den totala ytan av din hud.

Hur ofta Teizeild ges

Du kommer att få en infusion en gång dagligen i 14 dagar. Varje infusion kommer att ta minst 30 minuter.

Under de första 5 dagarna av behandlingen kommer din läkare eller sjuksköterska att ge dig andra läkemedel som tas via munnen för att minska risken för cytokinfrisättningsyndrom.

Dessa läkemedel inkluderar:

- ibuprofen eller naproxen – eller andra läkemedel mot feber såsom paracetamol
- antihistamin – ett läkemedel som används för att behandla allergier
- ett läkemedel mot illamående.

Om du har fått för stor mängd av Teizeild

Om du får för mycket Teizeild kommer din läkare att behandla och följa upp de biverkningar som du eventuellt får.

Om du missar en infusion med Teizeild

Om du missar en schemalagd infusion kommer din läkare eller sjuksköterska att fortsätta behandlingen nästa schemalagda dag. Du kommer inte att få 2 infusioner samma dag.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under och efter behandlingen med Teizeild kommer läkaren eller sjuksköterskan att kontrollera om du har allvarliga biverkningar eller andra biverkningar och ge dig behandling utifrån behov.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Minskat antal lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), som mäts genom blodprov

- Detta kan hända efter din första dos.
- Detta kan påverka hur väl din kropp kan bekämpa infektioner.
- Långvariga och allvarliga minskningar av lymfocytantalet kan göra att du lättare får infektioner (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du ges Teizeild”)
- Lymfocytantalet borde börja återgå till det normala efter din femte dos av Teizeild.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Tecken och symtom kan uppträda under de första 5 dagarna av behandlingen och kan inkludera:

- feber
- trötthetskänsla
- muskel- och ledsmärta
- illamående
- huvudvärk
- förhöjda nivåer av leverenzymerna och bilirubin (en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar) i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- infektioner med symtom som feber, frossa, trötthet, illamående, kräkningar, hosta, andnöd, bröstsmärta, svullna lymfkörtlar eller en smärtsam, svullen knöl som känns varm (abscess)
- överkänslighetsreaktion med symtom som nässelutslag, hudutslag, ledsmärta eller ledsvullnad, klåda, yrsel, pipande andning, andningssvårigheter eller svullnad av tunga och läppar.

Övriga biverkningar

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att levera sig (trombocytopeni)
- låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar (neutropeni)
- låga nivåer av vita blodkroppar (leukopeni)
- minskat hemoglobin (protein i röda blodkroppar som transporterar syre i kroppen)
- huvudvärk
- kräkningar
- illamående
- förhöjda nivåer av leverenzymerna
- hudutslag
- klåda (pruritus)
- feber (pyrexia)
- trötthetskänsla (fatigue).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- förhöjda nivåer av eosinofiler, en typ av vita blodkroppar (eosinofili)
- diarré
- buksmärta (magsmärta)
- förhöjda nivåer av bilirubin
- hudklåda

- röda och kliande upphöjda utslag (nässelutslag)
- fjällande hud
- frossa.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- reaktivering av mononukleos (Epstein-Barr-virus)
- smärta
- sjukdom.

Läkaren eller sjuksköterskan kan göra uppehåll eller avsluta behandlingen om du får leverproblem, har en allvarlig infektion eller om dina blodvärden förblir för låga.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Teizeild ska förvaras

Läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska är ansvariga för förvaring av detta läkemedel och korrekt kassering av oanvänt läkemedel. Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter "EXP".

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Injektionsflaskorna får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras upprätt.

Efter spädning

Intravenösa infusionspåsar

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet under användning har visats i upp till 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt rekommenderas det att läkemedlet används omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Infusioner med spruta

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet under användning har visats i upp till 12 timmar vid kylskåpstemperatur (2 °C–8 °C) och därefter i högst 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt rekommenderas det att läkemedlet används omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 12 timmar vid kylskåpstemperatur (2 °C–8 °C) och därefter högst 6 timmar vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkaren eller sjuksköterskan hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teplizumab.
- En injektionsflaska innehåller antingen 2 mg eller 0,5 mg teplizumab.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är dinatriumfosfat, natriumdivätefosfat, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Teizeild innehåller natrium och polysorbat 80”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Teizeild är ett koncentrat till infusionsvätska i en injektionsflaska (1 mg/ml). Det är en klar och färglös lösning. Teizeild tillhandahålls i en kartong innehållande 1, 10 eller 14 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning för intravenös administrering

- Teizeild måste spädas före användning. Spädningen görs i två steg.

- Vid beredning för spädning ska injektionsflaskan (injektionsflaskorna) kontrolleras visuellt före användning (lösningen ska vara klar och färglös). Använd inte om lösningen innehåller partiklar eller är färgad.
- Bered med aseptisk teknik. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsdos.
- Påbörja infusionen omedelbart efter spädning. Om läkemedlet inte används omedelbart, förvara den spädda infusionslösningen (se avsnittet "Hur Teizeild ska förvaras" i bipacksedeln).

Beräkning av dosen:

- Beräkna patientens kroppsytta (t.ex. med Mosteller-formeln) före behandlingen.
- Använd patientens kroppsytta för att beräkna dosen baserat på behandlingsdag (se avsnitt 4.2 i produktresumén).

$$\text{Dos (x mikrogram)} = \text{Dagens dosnivå} \left(\frac{\text{x mikrogram}}{\text{m}^2} \right) \times \text{kroppsytta (m}^2\text{)}$$

- Fastställ antalet injektionsflaskor som ska användas baserat på patientens kroppsytta och den beräknade dosen.

Steg 1: Första spädning (1:10)

- Kontrollera injektionsflaskans etikett före beredning av spädningen.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 2 mg/2 ml:

- Bered 18 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i:
 - en steril injektionsflaska av glas
eller
 - en steril ≤ 50 ml infusionspåse av polyvinylklorid (PVC) med di-(2-etylhexyl)-ftalat (DEHP)
eller
 - en steril spruta (polypropen (PP), polykarbonat (PC) eller glas).

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 0,5 mg/0,5 ml:

- Bered 4,5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i:
 - en steril injektionsflaska av glas
eller
 - en steril ≤ 25 ml infusionspåse av PVC med DEHP
eller
 - en steril spruta (PP, PC eller glas).
- Ta bort locket från injektionsflaskan – det här är starttiden för beredningen.

På grund av att doseringen baseras på patientens kroppsytta kan fler än en injektionsflaska med Teizeild behövas.

I detta fall, för att säkerställa att hela dosen för varje dag ryms i en (1) infusionspåse eller infusionsspruta:

- Bered separata första spädningslösningar för varje injektionsflaska.
- Tillsätt den kumulativa volymen för den beräknade dosen till en enda infusionspåse eller infusionsspruta.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 2 mg/2 ml:

- Ta bort 2 ml Teizeild från injektionsflaskan och tillsätt långsamt i 18 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Blanda försiktigt genom att långsamt snurra injektionsflaskan eller vända på infusionspåsen eller infusionssprutan. Detta resulterar i 20 ml utspädd lösning som innehåller 100 mikrogram (mikrog/ml) teplizumab.

Vid användning av en injektionsflaska innehållande 0,5 mg/0,5 ml:

- Ta bort 0,5 ml Teizeild från injektionsflaskan och tillsätt långsamt i 4,5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Blanda försiktigt genom att långsamt snurra injektionsflaskan eller vända på infusionspåsen eller infusionssprutan. Detta resulterar i 5 ml utspädd lösning som innehåller 100 mikrogram (mikrog)/ml teplizumab.

För båda koncentrationerna:

- Beräkna volymen av 100 mikrogram/ml Teizeild-lösning (beredd i steg 1) för att spädas ytterligare i steg 2.

$$\text{Första spädningsvolym, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dos (x mikrogram)}}{100}$$

Steg 2: Slutlig spädning

Det finns två olika metoder för intravenös administrering av slutlig spädning: infusionspåse eller infusion med sprutpump. Använd lämpligt beräkningssätt beroende på den valda metoden.

- Metod 1: Infusionspåse för intravenös administrering:
 - Använd en spruta av lämplig storlek, dra upp den volym av spädd lösning som behövs för den dagens beräknade dos från lösningen med 100 mikrogram/ml (se steg 1: första spädning, 1:10).
 - Tillsätt långsamt innehållet från sprutan med dosen till en infusionspåse av PVC med DEHP innehållande 25 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Vänd försiktigt på infusionspåsen för att säkerställa att lösningen blandas tillräckligt. Skaka inte.
 - Infusionen varar minst 30 minuter. Hastigheten kan sänkas av tolerabilitetsskäl.
- Metod 2: Spruta (PP eller PC) för intravenös infusion via sprutpump (koncentrationen varierar mellan 15 mikrogram/ml och 60 mikrogram/ml med en maximal infusionsvolym på 60 ml):
 - Beräkna den maximala volymen som kan administreras för den beräknade dosen (baserat på behandlingsdag, dos och patientens kroppsytta) med en minsta infusionskoncentration på 15 mikrogram/ml.

$$\text{Volym}_{\text{infusion}} (\text{ml}) = \frac{\text{Dos (x mikrogram)}}{\text{Minsta infusionskoncentration 15 mikrogram/ml}}$$

- Beräkna volymen av koksaltlösning som ska tillsättas i infusionssprutan:
 - a) Om den beräknade maximala volymen som ska administreras är ≤ 60 ml:
$$\text{Volym}_{\text{koksaltlösning}} (\text{ml}) = \text{Volym}_{\text{infusion}} (\text{ml}) - \text{Volym}_{\text{första spädning, 1:10}} (\text{ml})$$
 - b) Om den beräknade maximala volymen som ska administreras överstiger 60 ml, ska den maximala infusionsvolymen begränsas till 60 ml.
$$\text{Volym}_{\text{koksaltlösning}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volym}_{\text{första spädning, 1:10}} (\text{ml})$$
- Mät den lämpliga volymen av koksaltlösning och tillsätt den i infusionssprutan.
- Använd en lämplig spruta för att dra upp volymen av den utspädda Teizeild-lösningen som beräknats ovan (se volym av den första spädningen 1:10) och tillsätt den i infusionssprutan.

- Vänd försiktigt på infusionssprutan för att säkerställa att lösningen blandas tillräckligt. Skaka inte.
- Fäst infusionssprutan på en sprutpump. Sprutpumpen ska klara av så låga hastigheter som 1 ml/timme.
- Genomför infusionen med sprutpump – **tryck inte sprutans kolv manuellt**. Beräkna infusionshastigheten (för att säkerställa minst 30 minuter). Maximal infusionshastighet ska vara 2 ml/min (max 120 ml/timme). Den faktiska infusionshastigheten kommer att variera beroende på infusionsvolymen, såsom visas nedan.

$$\text{Infusionshastighet (ml/minut)} = \frac{\text{Volym}_{\text{infusion}} \text{ (ml)}}{30 \text{ minuter}}$$

- Infusionen varar minst 30 minuter. Hastigheten kan sänkas av tolerabilitetsskäl.

Destruktion

Överbliven spädd lösning av Teizeild i infusionspåse av PVC med DEHP, spruta eller steril injektionsflaska av glas ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.