sanofi

Teizeild® 1 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Teplizumab in 2 ml Konzentrat (2 mg/2 ml).
Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg Teplizumab in 0,5 ml Konzentrat (0,5 mg/0,5 ml).

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Teplizumab enthält 7,45 mg Natrium und 0,10 mg Polysorbat 80.
Jede Durchstechflasche mit 0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Teplizumab enthält 1,86 mg Natrium und 0,025 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Laboruntersuchungen und Impfungen vor Beginn der Behandlung

- Vor Beginn der Behandlung mit Teizeild sollten ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden.
- Die Anwendung von Teizeild ist nicht empfohlen bei Patienten mit (siehe Abschnitt 4.4.):
  - Lymphozytenzahl geringer als $1{,}0 \times 10^9$ Lymphozyten/l
  - Hämoglobin unter 100 g/l
  - Thrombozytenzahl geringer als 100×10^9 Thrombozyten/l
  - Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1{,}5 \times 10^9$ Neutrophile/l
  - Erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten um mehr als das 2-Fache der Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) oder erhöhten Bilirubinwerten um mehr als das 1,5-Fache des ULN
  - Laborbefund oder klinischem Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)
  - Aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronisch aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen
- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Teizeild verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 für eine detaillierte Anleitung).

Prämedikation

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

Dosierung

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

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

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

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

Die Unterbrechung der Behandlung sollte 3 Tage nicht überschreiten. Die Verabreichung kann durch Gabe aller verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen (z. B. wenn Dosierungen an Tag 4 und 5 ausgelassen werden, kann die Behandlung an Tag 6 mit der für Tag 4 vorgesehenen Dosierung wieder aufgenommen werden).

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:

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

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* [CRS]) wurde in klinischen Studien bei mit Teplizumab behandelten Patienten während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). CRS-Symptome umfassten Fieber, Übelkeit,

Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, erhöhte ALT-, erhöhte AST- und erhöhte Gesamtbilirubinwerte. Diese Symptome traten typischerweise während der ersten 5 Tage der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Abmilderung eines CRS:

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

Schwerwiegende Infektionen

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

Lymphopenie

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Impfungen

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

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

Überwachung der Glukosespiegel

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

Weitere Erwägungen

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

Schulungsmaterial/Sicherheitsleitfäden

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

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

Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt und nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome [CRS])
In der Studie TN-10 wurde bei 2 % der mit Teizeild behandelten Patienten ein CRS berichtet.

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

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

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

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

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

[1]Als schwerwiegend berichtet – siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

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

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien an Patienten:

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

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

Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte
Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte wurden bei mit Teizeild behandelten Patienten sowohl im Zusammenhang mit CRS als auch bei Patienten ohne CRS beobachtet. In Laboranalysen hatten 7,8 % der mit Teizeild behandelten Patienten einen ALT-Spitzenwert, der mehr als das 3-Fache des ULN betrug. Hinsichtlich AST wiesen 5,3 % der mit Teizeild behandelten Patienten einen

AST-Spitzenwert auf, der mehr als das 3-Fache des ULN betrug. Die meisten erhöhten Leberenzymwerte traten vorübergehend auf und normalisierten sich 1 bis 2 Wochen nach der Behandlung.

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

In der placebokontrollierten Studie mit Patienten im Alter von 8 Jahren und älter mit T1D im Stadium 2 (Studie TN-10) (siehe Abschnitt 5.1) entwickelten etwa 57 % der mit Teizeild behandelten Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Teplizumab, von denen 46 % neutralisierende Antikörper entwickelten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
D-63225 Langen
Tel: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: http://www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung mit Teplizumab vor.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Zielpatientenpopulation

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

T1D im Stadium 2, bestätigt durch:

- mindestens zwei positive pankreatische Inselautoantikörper
- Dysglykämie ohne manifeste Hyperglykämie

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Studie TN-10
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, placebokontrollierte Studie mit 76 Patienten im Alter von 8 bis 49 Jahren mit T1D im Stadium 2. T1D im Stadium 2 wurde definiert durch das Vorliegen der beiden folgenden Kriterien:

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

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

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

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

Patientenmerkmale bei Baseline

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

Siehe Tabelle 2.

Wirksamkeitsergebnisse

In der Studie TN-10 wurde bei 20 (45 %) der mit Teplizumab behandelten Patienten und bei 23 (72 %) der mit Placebo behandelten Patienten ein T1D im Stadium 3 diagnostiziert. Ein Proportional-Hazards-Modell nach

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

	Teplizumab n = 44	**Placebo n = 32**
Altersgruppe		
≥ 18 Jahre	34 %	19 %
< 18 Jahre	66 %	81 %
Pädiatrische Altersgruppen Quartile		
8 bis < 11 Jahre	21 %	25 %
11 bis < 14 Jahre	27 %	31 %
14 bis < 18 Jahre	18 %	25 %

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Cox, stratifiziert nach Alter und oralem Glukosetoleranztest-Status bei der Randomisierung, zeigte, dass die mediane Dauer von der Randomisierung bis zur Diagnose des T1D im Stadium 3 50 Monate in der Teplizumab-Gruppe und 25 Monate in der Placebo-Gruppe betrug, entsprechend einem Unterschied von 25 Monaten. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten führte die Behandlung mit Teplizumab zu einer statistisch signifikanten Verzögerung in der Entwicklung eines T1D im Stadium 3, Hazard Ratio 0,41 (95 %-KI: 0,22 bis 0,78; p = 0,0066) (Abbildung 1).

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

Siehe Abbildung 1.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Teplizumab beträgt ungefähr 3 Tage.

Spezielle Patientengruppen

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

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

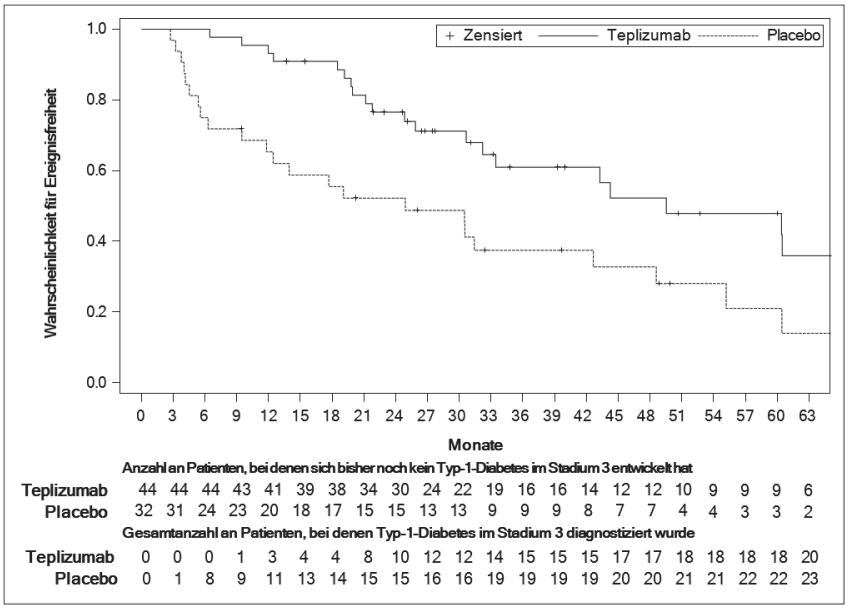
Ethnie
Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Teplizumab basierend auf ethnischen Gruppen (Weiß, Asiatisch) beobachtet.

Fortsetzung der Tabelle

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

[1] Intent-to-treat(ITT)-Population.
[2] Die Glukosedaten sind Werte der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (*area under the time-concentration curve* [AUC]) des oralen Glukosetoleranztests.
Abkürzungen: HbA1c = Hämoglobin A1c, SD = Standardabweichung, HLA = humanes Leukozytenantigen, GAD65 = Glutamatdecarboxylase-65(GAD)-Autoantikörper, IAA = Insulin-Autoantikörper, IA-2A = Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Autoantikörper, ZnT8 = Zinktransporter-8-Autoantikörper, ICA = Inselzell-Autoantikörper.

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



[1] Intent-to-treat(ITT)-Population

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Verdünnung

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

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Teizeild wird geliefert als:

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung für die intravenöse Verabreichung

- Teizeild muss vor der Anwendung verdünnt werden. Hierfür ist eine Verdünnung in zwei Schritten erforderlich.
- In Vorbereitung auf die Verdünnung überprüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein). Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.
- Beginnen Sie die Infusion unverzüglich nach der Verdünnung. Falls die verdünnte Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, lagern Sie sie gemäß Abschnitt 6.3.

Siehe Anweisungen zur Dosisberechnung, zur ersten und endgültigen Verdünnung und zur Entsorgung auf Seite 7 und Seite 8

Dosisberechnung:

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

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

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

Schritt 1: Erste Verdünnung (1 : 10)

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

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

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

  vor.

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

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

  vor.

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

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

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

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

Bei Verwendung einer Durchstechflasche mit 2 mg/2 ml:

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

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

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

Für beide Durchstechflaschen:

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

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

Schritt 2: Endgültige Verdünnung

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

- Methode 1: Infusionsbeutel für die intravenöse Verabreichung:
  - Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe das für die berechnete Tagesdosis erforderliche Volumen der verdünnten Lösung aus der 100-µg/ml-Lösung auf (siehe Schritt 1: erste Verdünnung, 1 : 10).
  - Geben Sie den Inhalt der Spritze mit der Dosis langsam in einen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, der 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Schwenken Sie

Fortsetzung der Anweisung auf Seite 8

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 52 52 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland

https://mein.sanofi.de/produkte/teizeild

Österreich

url.sanofi.at/rmp

Abschnitt 6.6 – Fortsetzung der Anweisung

den Infusionsbeutel vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.

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

- Methode 2: Spritze (PP oder PC) zur intravenösen Infusion mittels Spritzenpumpe [Konzentrationsbereich 15 µg/ml bis 60 µg/ml] mit einem maximalen Infusionsvolumen von 60 ml:
  - ○ Berechnen Sie das maximale Volumen, das für die berechnete Dosis (basierend auf Behandlungstag, Dosis und KOF des Patienten) verabreicht werden kann, unter Verwendung einer minimalen Infusionskonzentration von 15 µg/ml.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Entsorgung

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

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt