

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de teplizumab.

Cada vial contiene 2 mg de teplizumab en 2 ml de concentrado (2 mg/2 ml).

Cada vial contiene 0,5 mg de teplizumab en 0,5 ml de concentrado (0,5 mg/0,5 ml)

Teplizumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1 kappa humanizada) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial con 2 ml de concentrado para solución para perfusión de teplizumab contiene 7,45 mg de sodio y 0,10 mg de polisorbato 80.

Cada vial con 0,5 ml de concentrado para solución para perfusión de teplizumab contiene 1,86 mg de sodio y 0,025 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Teizeild está indicado para retrasar el inicio del estadio 3 de la diabetes tipo 1 (DT1), en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DT1 en estadio 2.

4.2 Posología y forma de administración

Teizeild debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso a soporte médico adecuado para tratar posibles reacciones adversas graves.

Evaluación de laboratorio y vacunación antes del inicio

- Antes de iniciar el tratamiento con Teizeild, se debe obtener un hemograma completo y pruebas de enzimas hepáticas.
- No se recomienda el uso de Teizeild en pacientes con (ver sección 4.4):
 - Recuento de linfocitos inferior a $1,0 \times 10^9$ linfocitos/l
 - Hemoglobina inferior a 100 g/l
 - Recuento plaquetario inferior a 100×10^9 plaquetas/l
 - Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9$ neutrófilos/l
 - Niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o bilirrubina superiores a 1,5 veces el LSN
 - Evidencia de laboratorio o clínica de infección aguda por el virus de Epstein-Barr (VEB) o citomegalovirus (CMV)
 - Infección grave activa o infección crónica activa distinta de infecciones cutáneas localizadas
- Todas las vacunas apropiadas para la edad se deben administrar antes de iniciar el tratamiento con Teizeild (ver sección 4.4 para obtener información detallada).

Premedicación

La pre-medicación se debe utilizar antes de la perfusión de Teizeild durante los primeros 5 días de administración con: (1) un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o paracetamol, (2) un antihistamínico y/o (3) se puede considerar el uso de un antiemético (ver sección 4.4). Si fuera necesario, se deben administrar dosis adicionales de premedicación.

Posología

Teizeild se debe administrar mediante perfusión intravenosa (durante un mínimo de 30 minutos), utilizando una dosis basada en la superficie corporal (SC), una vez al día durante 14 días consecutivos de la siguiente manera:

- Día 1: 65 microgramos/m²
- Día 2: 125 microgramos/m²
- Día 3: 250 microgramos/m²
- Día 4: 500 microgramos/m²
- Días 5 a 14: 1030 microgramos/m²

Dosis omitida(s)

Si se omite una perfusión de Teizeild programada, la administración se debe reanudar administrando todas las dosis restantes en días consecutivos para completar el ciclo de 14 días de tratamiento.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesaria la interrupción temporal del tratamiento en función de la gravedad de las anomalías analíticas. Según el criterio clínico, el tratamiento se debe interrumpir si el recuento de plaquetas, el recuento de neutrófilos o el nivel de hemoglobina disminuye significativamente.

La interrupción de la dosis no debe exceder los 3 días. La administración se puede reanudar administrando todas las dosis restantes en días consecutivos para completar el ciclo de 14 días de tratamiento (p. ej., si se omite la administración los días 4 y 5, la administración se puede reanudar el día 6 con el nivel de dosis especificado para el día 4).

El tratamiento se debe interrumpir permanentemente si:

- Aumento de enzimas hepáticas (ALT o AST superior a 5 veces el LSN) o bilirrubina superior a 3 veces el LSN
- Linfopenia grave prolongada ($< 0,5 \times 10^9$ linfocitos/l durante 1 semana o más)
- Disminución clínicamente relevante (decisión del médico basada en los datos individuales del paciente) del recuento de plaquetas, recuento de neutrófilos o nivel de hemoglobina durante 3 días consecutivos
- Se desarrolla una infección grave

Para más información, ver secciones 4.4 y 4.8.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron a pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Peso corporal

La administración basada en la SC, es necesaria para normalizar la exposición de Teizeild en todo el peso corporal (ver Posología y sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Teizeild en niños menores de 8 años de edad.

Forma de administración

Teizeild se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un mínimo de 30 minutos. No se deben administrar dos dosis el mismo día.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. y al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Síndrome de liberación de citocinas

Se ha observado síndrome de liberación de citocinas (SLC) en estudios clínicos en pacientes tratados con teplizumab durante el periodo de tratamiento y hasta 28 días después de la última administración (ver sección 4.8). Los síntomas del SLC incluyeron fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, aumento de ALT, aumento de AST y aumento de bilirrubina total. Estos síntomas se produjeron normalmente durante los primeros 5 días de tratamiento (ver sección 4.8).

Para mitigar el SLC:

- Se deben administrar antipiréticos, antihistamínicos y/o antieméticos antes del tratamiento (ver sección 4.2).
- Se deben monitorizar las enzimas hepáticas y la bilirrubina durante el tratamiento, con mayor frecuencia durante la primera semana. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT o AST, más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o bilirrubina más de 3 veces el LSN.
- Se deben tratar los síntomas del SLC con antipiréticos, antihistamínicos y/o antieméticos. Si se desarrolla SLC grave, se debe considerar la interrupción temporal de la administración durante 1-2 días (y las dosis restantes se deben administrar, para completar el ciclo completo de 14 días, en días consecutivos). Si el SLC no mejora o si el SLC reaparece a pesar de la pausa, puede estar justificada la interrupción del tratamiento.

Infecciones graves

Se han producido infecciones bacterianas y víricas en pacientes tratados con Teizeild, incluyendo gastroenteritis, celulitis, neumonía, absceso, sepsis (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de Teizeild en pacientes con infección grave activa o infección crónica distinta de las infecciones cutáneas localizadas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento. Si se desarrolla una infección grave, se debe proporcionar el tratamiento adecuado y se debe interrumpir Teizeild.

Linfopenia

En estudios clínicos, el 75% de los pacientes tratados con Teizeild desarrollaron linfopenia. En la mayoría de los pacientes que experimentaron linfopenia, los niveles de linfocitos comenzaron a recuperarse después del quinto día de tratamiento y volvieron a los valores previos al tratamiento en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento y sin interrupción de la dosis (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar el recuento de glóbulos blancos durante el periodo de tratamiento. Si la linfopenia es grave y prolongada ($< 0,5 \times 10^9$ células/l durante 1 semana o más), se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo enfermedad del suero, angioedema, urticaria, erupción cutánea, vómitos y broncoespasmo en pacientes tratados con Teizeild. Reacciones cutáneas generalizadas y anafilaxis han ocurrido en al menos un paciente (ver sección 4.8). Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir Teizeild y se debe proporcionar un tratamiento inmediatamente.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con Teizeild. Además, Teizeild puede interferir en la respuesta inmunitaria a la vacunación y disminuir la eficacia de la vacuna.

- Se deben administrar todas las vacunas apropiadas para la edad antes de iniciar el tratamiento con Teizeild (ver sección 4.2).
- No se recomienda la vacunación inactivada o de ARNm en las 2 semanas previas al tratamiento, durante el tratamiento o hasta 6 semanas después de finalizar el tratamiento.
- No se recomiendan vacunas vivas atenuadas en las 8 semanas previas al inicio del tratamiento, durante el tratamiento, o hasta 52 semanas después de la finalización del tratamiento.

Monitorización de la glucosa

La glucosa en sangre, así como los signos y síntomas de hipoglucemia o hiperglucemia, se deben monitorizar y tener la diabetes controlada, de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales.

Otras consideraciones

Los pacientes no deben tener diabetes tipo 2 (DT2) o disglucemia secundaria relacionada con una condición distinta a la DT1 (por ejemplo, diabetes secundaria a medicamentos o cirugía, diabetes monogénica).

Materiales educativos sobre prevención de riesgos

Los profesionales sanitarios implicados en el manejo de pacientes tratados con Teizeild deben estar familiarizados con las guías disponibles para el uso seguro de este medicamento e informar a los pacientes sobre los posibles riesgos asociados con el uso de Teizeild.

- Guía para la minimización de riesgos para profesionales sanitarios: Guía para el profesional sanitario
- Guía para la minimización de riesgos para pacientes: Guía para el paciente - para que la proporcionen los profesionales sanitarios a los pacientes.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Teizeild se administra en solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % (ver sección 6.6).

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,10 mg de polisorbato 80 en cada de 2 ml vial y 0,025 mg de polisorbato 80 en cada vial de 0,5 ml, equivalente a 0,05 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas.

Teizeild se debe administrar con precaución en pacientes con medicación concomitante que esté asociada a anomalías hepáticas significativas, citopenias y con otros inmunomoduladores.

Puede producirse un síndrome de liberación de citocinas acompañado de un ligero y transitorio aumento de las concentraciones de IL-6 con Teizeild.

No se espera que Teizeild tenga interacciones farmacológicas relevantes mediadas por el citocromo P450.

Teizeild puede interferir en la respuesta inmunitaria a la vacunación (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teplizumab y durante 30 días después de la última dosis del tratamiento. Teizeild no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de teplizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Teizeild durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si teplizumab se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos en animales sugieren la excreción de teplizumab en la leche de ratones en periodo de lactancia (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Teizeild y durante 30 días después de la última dosis del tratamiento.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre los efectos de teplizumab en la fertilidad. La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratones hembra y macho tratados con un anticuerpo anti-CD3 de ratón sustituto (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Teizeild sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron linfopenia (75 %), leucopenia (58 %), neutropenia (37 %) y erupción cutánea (36 %). La reacción adversa grave más frecuente fue el síndrome de liberación de citocinas (0,9 %). Otras reacciones adversas graves fueron alanina aminotransferasa elevada (0,2 %), aspartato aminotransferasa elevada (0,2 %), linfopenia (0,2 %), neutropenia (0,2 %) e infección (0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos y en el ámbito poscomercialización se muestran en la Tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, presentadas por categorías de frecuencia: muy frecuentes: ($\geq 1/10$), frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes: ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras: ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras: ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida: (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Infecciones ¹	Reactivación del virus de Epstein-Barr
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Disminución de hemoglobina	Eosinofilia		
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citocinas	Hipersensibilidad ¹	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, Dolor abdominal		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa	Elevación de bilirrubina		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, Prurito	Erupción maculopapular, Erupción prurítica, Urticaria, Exfoliación cutánea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, Fatiga	Escalofríos		Dolor, Malestar

¹ Notificado como grave; ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

En el estudio TN-10, se notificó SLC en el 2 % de los pacientes tratados con Teizeild.

En el conjunto de 7 estudios clínicos, el 6% de los pacientes tratados con Teizeild desarrollaron SLC. En el 14 % de estos pacientes, el SLC se notificó como grave (ver sección 4.4). Se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas con más frecuencia en los pacientes tratados con Teizeild que experimentaron SLC.

Infecciones graves

En el estudio TN-10, se notificaron infecciones graves (celulitis, gastroenteritis, neumonía, infección de heridas) en el 9 % de los pacientes tratados con Teizeild.

En el conjunto de 7 estudios clínicos, se notificaron infecciones graves en el 3,1 % de los pacientes tratados con Teizeild, incluidas gastroenteritis, celulitis, neumonía, absceso, sepsis y mononucleosis infecciosa.

Linfopenia

En el estudio TN-10, se notificó linfopenia en el 73 % de los pacientes tratados con Teizeild. El recuento promedio de linfocitos alcanzó un nadir en el día 5 de tratamiento, con recuperación y regreso al valor inicial en la semana 6 (ver sección 4.4).

En el conjunto de 7 estudios clínicos, se produjo linfopenia grave ($<0,5 \times 10^9$ células/l) de 1 semana o más en el 2 % de los pacientes tratados con Teizeild y el 0,5 % de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a linfopenia.

Erupción cutánea y reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad con Teizeild en el estudio TN-10. Se observó enfermedad del suero en el 2 % de los pacientes tratados con Teizeild.

En el conjunto de 7 estudios clínicos de pacientes:

- Se observó anafilaxia (con hipoxia y broncoespasmo) en un paciente tratado con Teizeild que fue hospitalizado.
- Se observó angioedema (periorbital y facial) en el 0,2 % de los pacientes tratados con Teizeild.
- Se notificó edema periférico y generalizado en el 1,2 % de los pacientes tratados con Teizeild.
- Se observó erupción cutánea en el 36 % de los pacientes tratados con Teizeild. El 0,3 % de los pacientes tratados con Teizeild presentaron una erupción cutánea grave.
- Se notificó urticaria en el 2,7 % de los pacientes tratados con Teizeild.
- Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 1 % de los pacientes tratados con Teizeild. Menos del 0,1 % de los pacientes tratados con Teizeild presentaron reacción de hipersensibilidad grave.

Disminución de la hemoglobina y trombocitopenia

En el conjunto de 7 estudios clínicos, se notificó disminución de la hemoglobina en el 23 % de los pacientes tratados con Teizeild, y se notificó trombocitopenia en el 17 % de los pacientes tratados con Teizeild; la recuperación ocurrió en un plazo de 2 a 4 semanas de tratamiento. En estudios clínicos, el 1,2 % de los pacientes tratados con Teizeild interrumpieron el tratamiento debido a que la hemoglobina era inferior a 85 g/l (o una disminución de más de 20 g/l a un valor inferior a 100 g/l), y el 1 % interrumpieron el tratamiento con Teizeild debido a un recuento plaquetario inferior a 50×10^9 plaquetas/l.

Elevaciones de enzimas hepáticas y bilirrubina

Se observaron elevaciones de enzimas hepáticas y bilirrubina en pacientes tratados con Teizeild, tanto en el contexto del SLC como en pacientes sin SLC. En los análisis de laboratorio, el 7,8% de los pacientes tratados con Teizeild experimentó un pico de ALT más de 3 veces el LSN. Para AST, el 5,3 % de los pacientes tratados con Teizeild experimentaron un pico de AST más de 3 veces el LSN. La mayoría de las elevaciones de las enzimas hepáticas fueron transitorias y se resolvieron 1-2 semanas después del tratamiento.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (AAF) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación, con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios.

En el estudio controlado con placebo en pacientes de 8 años de edad y mayores con DT1 en estadio 2 (estudio TN-10) (ver sección 5.1), aproximadamente el 57% de los pacientes tratados con Teizeild desarrollaron anticuerpos anti-teplizumab durante el tratamiento, el 46% de los cuales desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Según los datos disponibles, no se puede llegar a una conclusión definitiva para caracterizar los efectos de los AAF sobre la farmacocinética, farmacodinámica o eficacia de Teizeild.

Población pediátrica

No se han establecido datos de inmunogenicidad en niños menores de 8 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica con sobredosis de teplizumab.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Teizeild. En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se deben tomar inmediatamente todas las medidas adecuadas. Se debe aplicar el criterio clínico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos para la diabetes, Código ATC: A10XX01

Mecanismo de acción

Teplizumab se une a CD3 (un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos T) y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con DT1 en estadio 2. El mecanismo puede implicar la señalización agonista parcial que conduce a la inactivación de los linfocitos T CD8+ autorreactivos y reduce la destrucción de las células beta, mediada por el sistema inmunitario. Teplizumab provoca un aumento en la proporción de células T CD8+ con signos de agotamiento en sangre periférica.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios clínicos han demostrado que teplizumab se une a moléculas CD3 en la superficie de los linfocitos T CD4+ y CD8+ durante el tratamiento, con internalización del complejo teplizumab/CD3 desde la superficie de los linfocitos T. Los efectos farmacodinámicos incluyen linfopenia transitoria con una reducción de los linfocitos T circulantes con un nadir en el 5º día de administración, durante un ciclo de tratamiento de 14 días con teplizumab. (ver sección 4.4). La relación exposición-respuesta a teplizumab y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y la eficacia de teplizumab no se han caracterizado por completo.

Población de pacientes diana

Teizeild está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad y mayores, que tienen diagnóstico de DT1 en estadio 2.

DT1 en estadio 2 confirmado por:

- Al menos dos autoanticuerpos positivos frente a las células de los islotes pancreáticos.
- Disglucemia sin hiperglucemia manifiesta.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de teplizumab se investigó en los siguientes estudios:

Estudio TN-10

Estudio aleatorizado, doble ciego, de duración determinada por acontecimientos, controlado con placebo en 76 pacientes, de 8 a 49 años de edad, con DT1 en estadio 2. El estadio 2 de la DT1 se definió como la presencia de ambos:

1. Dos o más de los siguientes autoanticuerpos contra islotes pancreáticos:
 - Autoanticuerpos anti-descarboxilasa 65 (GAD) del ácido glutámico
 - Autoanticuerpo anti-insulina (AAI)
 - Autoanticuerpo contra el antígeno 2 asociado al insulinoma (IA-2A)
 - Autoanticuerpo contra el transportador de zinc 8 (ZnT8)
 - Autoanticuerpo contra las células de los islotes (ACI)
2. Disglucemia en los test de tolerancia oral a la glucosa.

En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir teplizumab o placebo una vez al día mediante perfusión intravenosa durante 14 días. Los 2 grupos de tratamiento fueron:

- Grupo 1: Dosis intravenosas diarias de 51 microgramos/m², 103 microgramos/m², 207 microgramos/m² y 413 microgramos/m² los días 0 a 3 del estudio, respectivamente, y 1 dosis de 826 microgramos/m² los días 4 a 13 del estudio. La dosis total del ciclo de 14 días fue de aproximadamente 9 034 microgramos/m².
- Grupo 2: Solo placebo intravenoso.

Los pacientes del grupo de teplizumab presentaron una exposición total al fármaco comparable a la exposición total al fármaco alcanzada con la dosis total de teplizumab recomendada (ver sección 4.2). La variable primaria de la eficacia en este estudio fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el desarrollo del diagnóstico de DT1 en estadio 3.

Características iniciales de los pacientes

En este estudio, el 45 % eran mujeres y la mediana de edad era de 14 años de edad (el 72 % tenían <18 años de edad). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características basales de pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad y mayores con DT1 en estadio 2 (estudio TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Grupo de edad		
≥18 años	34 %	19 %
<18 años	66 %	81 %
cuartiles del grupo de edad pediátrico		
De 8 a <11 años	21 %	25 %
De 11 a <14 años	27 %	31 %
De 14 a <18 años	18 %	25 %
Glucosa, mg/dl^{2,3}		
mediana (mín., máx.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
TTOG 30 minutos, mediana (mín., máx.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
TTOG 60 minutos, mediana (mín., máx.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
TTOG 90 minutos, mediana (mín., máx.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
TTOG 120 minutos, mediana (mín., máx.)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %⁴		
mediana (mín., máx.)	5.2 (4.6, 6.1)	5.3 (4.3, 5.6)
HLA-DR3/DR4		
Tanto DR3 como DR4	25 %	22 %
Solo DR3	23 %	25 %
Solo DR4	36 %	44 %
Ni DR3 ni DR4	11 %	9 %
No analizado	5 %	0
Tipo de autoanticuerpo positivo		
GAD65	91 %	88 %
AAI	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ACI	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Autoanticuerpos positivos (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)

² Los datos de glucemia son los valores del área bajo la curva de concentración de tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) del test de tolerancia oral a la glucosa.

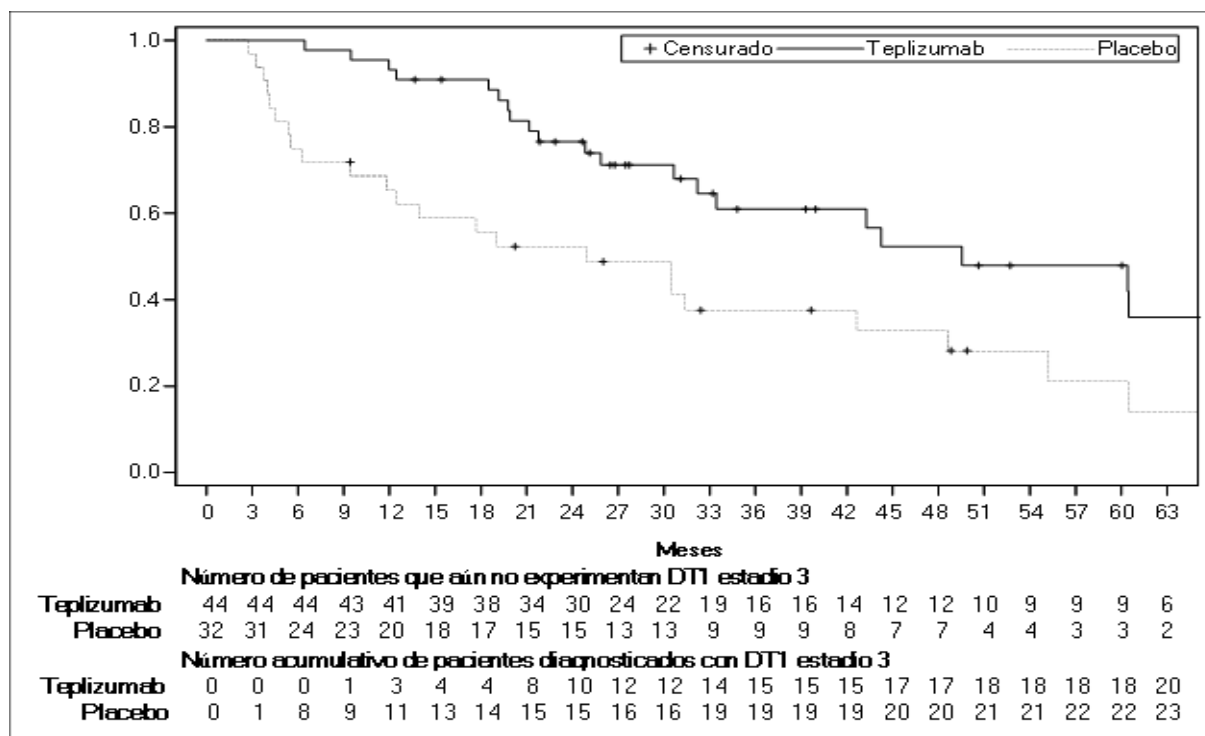
Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c, DE = desviación estándar, HLA = antígeno leucocitario humano, GAD65 = autoanticuerpo anti- descarboxilasa 65 del ácido glutámico (GAD), AAI = autoanticuerpo anti-insulina, IA-2A = autoanticuerpo contra el antígeno 2 asociado a insulinoma, ZnT8 = autoanticuerpo contra el transportador de zinc 8, ACI = autoanticuerpo contra las células de los islotes.

Resultados de eficacia

En el estudio TN-10, se diagnosticó DT1 en estadio 3 en 20 (45 %) de los pacientes tratados con teplizumab y en 23 (72 %) de los pacientes tratados con placebo. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por edad y estado del test de tolerancia oral a la glucosa en la aleatorización, mostró que la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta el diagnóstico de DT1 en estadio 3 fue de 50 meses en el grupo de teplizumab y de 25 meses en el grupo de placebo, para una diferencia de 25 meses. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 51 meses, el tratamiento con teplizumab resultó en un retraso estadísticamente significativo en el desarrollo de DT1 en estadio 3, razón de riesgo de 0,41 (IC del 95 %: de 0,22 a 0,78; p = 0,0066) (Figura 1).

El estudio TN-10 no fue diseñado para evaluar si había diferencias en la eficacia entre subgrupos en función de las características demográficas o de las características iniciales de la enfermedad.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta el diagnóstico de DT1 en estadio 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad y mayores con DT1 en estadio 2 por grupo de tratamiento (estudio TN-10)¹



¹ población IDT

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Teizeild que contiene teplizumab en uno o más subgrupos de la población pediátrica en la prevención de la diabetes mellitus tipo 1 en estadio 3 según el plan de investigación pediátrica (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se espera que las concentraciones en estado estacionario de teplizumab se alcancen durante el ciclo de 14 días de teplizumab.

Absorción

No hay información sobre la absorción, ya que teplizumab se administra por vía intravenosa.

Distribución

No se realizaron estudios de unión a proteínas, ya que teplizumab es un anticuerpo monoclonal.

Metabolismo

Se espera que teplizumab se metabolice en pequeños péptidos por las vías catabólicas.

Eliminación

La aparente semivida de eliminación de teplizumab es de aproximadamente 3 días.

Poblaciones especiales

Edad

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de teplizumab en función de la edad (de 8 a 35 años de edad).

Sexo

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de teplizumab en función del sexo.

Raza

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de teplizumab en función de los grupos raciales (blancos, asiáticos).

Peso corporal

La administración basada en la SC normaliza la exposición a teplizumab en todo el peso corporal.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar la farmacocinética de teplizumab en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos para evaluar la farmacocinética de teplizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de teplizumab en niños menores de 8 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico, incluido el potencial mutagénico, de teplizumab. Como anticuerpo, no se espera que teplizumab interactúe directamente con el ADN. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de teplizumab. Basándose en la evaluación del peso de la evidencia y el modo de acción inmunomodulador a largo plazo propuesto, no se puede excluir completamente un riesgo de carcinogenicidad muy bajo.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Los estudios preclínicos realizados en ratones con un anticuerpo sustituto dirigido hacia CD3 de ratón, indican daños directos o indirectos con respecto al embarazo y el desarrollo embrionario/fetal.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratones embarazadas mediante inyección subcutánea a niveles de dosis de 0, 0,03, 0,3 o 20 mg/kg los días 6, 10 y 14 de gestación, se produjo un aumento de la pérdida posterior a la implantación en el grupo de 20 mg/kg en presencia de toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratones embarazadas administrados cada 3 días desde el día 6 de gestación hasta el día 19 de lactancia a dosis de 0, 0,3, 3 o 20 mg/kg, no se observó toxicidad materna ni aumento de la incidencia de pérdida post-implantación. Se observaron reducciones en las poblaciones de células T y aumentos en las células B, así como una reducción en la respuesta inmune adaptativa a la hemocianina de lapa (KLH) en la descendencia en los días posnatales 35 y 84 a 20 mg/kg. El anticuerpo indirecto estaba presente en el suero de la descendencia a un nivel inferior al 1,5 % del suero materno a la dosis alta. Se observó una tendencia hacia la reducción de la fertilidad en la descendencia de las hembras con 20 mg/kg.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratones hembra y macho que recibieron un anticuerpo murino sustituto anti-CD3 de ratón administrado por vía subcutánea a dosis de hasta 20 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico
Fosfato de sodio monobásico
Polisorbato 80 (E433)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Teizeild no debe perfundirse de forma concomitante en la misma vía intravenosa que otros medicamentos.

Materiales incompatibles

- Bolsas de perfusión intravenosa de copolímero de etileno-propileno (EPC) y polipropileno (PP)
- Equipos de perfusión protegidos contra la luz
- Para dosis de Teizeild < 68 microgramos: polietileno (PE) y mezcla de poliolefina (PO).
- Para dosis de Teizeild < 240 microgramos: bolsas de etileno vinil acetato (EVA).
- Para la preparación de la dilución final y la perfusión: viales de vidrio o jeringas de vidrio.

Este medicamento debe prepararse y administrarse como se indica en la sección 4.2 y en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de la dilución

Bolsas de perfusión IV

Se ha demostrado estabilidad química, física y microbiológica en uso, durante 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda que el producto se use inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Perfusiones en jeringa

Se ha demostrado estabilidad química, física y microbiológica en uso, durante 12 horas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C), seguidas de no más de 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda que el producto se use inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 12 horas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C), seguidas de no más de 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en posición vertical.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Teizeild se suministra en:

2 ml de concentrado que contiene 2 mg de teplizumab en un vial de vidrio borosilicatado tipo 1 de 2 ml con un tapón de goma butílica y un precinto de aluminio con una tapa abatible de polipropileno azul. Tamaños de envases de 1, 10 o 14 viales.

0,5 ml de concentrado que contiene 0,5 mg de teplizumab en un vial de vidrio borosilicato tipo 1 de 2 ml con tapón de goma butílica y sello de aluminio con tapa abatible de polipropileno naranja. Tamaño de envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para la administración intravenosa

- Se debe diluir Teizeild antes de su uso. Esto requiere un proceso de dilución en dos pasos.
- En la preparación para la dilución, inspeccionar el(los) vial(es) visualmente antes de su uso (la solución debe ser transparente e incolora). No usar, si observa partículas o coloración.
- Preparar utilizando una técnica aséptica. Cada vial está destinado a un solo uso.
- Comenzar la perfusión inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, almacenar la solución para perfusión (ver sección 6.3).

Cálculo de dosis:

- Calcular la SC del paciente (p. ej., utilizando la fórmula de Mosteller), antes del tratamiento.
- Utilizando la SC del paciente, calcule la dosis en función del día de tratamiento (ver sección 4.2).

$$\text{Dosis (x mcg)} = \text{Dosis diaria} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

- Determinar el/los vial(es) a utilizar en función de la SC del paciente y la dosis calculada

Paso 1: Dilución inicial (1:10)

- Comprobar la etiqueta del vial antes de preparar la dilución.

Si se utiliza un vial que contiene 2 mg/2 ml:

- Preparar 18 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) en un:
 - o Vial de vidrio estéril
 - o

- o Bolsa de perfusión de clorhidrato de polivinilo (PVC) estéril con di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) ≤50 ml
- o
- o Jeringa estéril (polipropileno (PP), policarbonato (PC) o vidrio)

Si se utiliza un vial que contiene 0,5 mg/0,5 ml:

- Preparar 4,5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) en un:
 - o Vial de vidrio estéril
 - o
 - o Bolsa de perfusión de PVC estéril con DEHP ≤25 ml
 - o
 - o Jeringa estéril (PP, PC o vidrio)

- Retirar la tapa del vial; esta es la hora de inicio de la preparación (ver sección 6.3).

En función de los requisitos de administración de la SC , pueden ser necesarios más de un vial de Teizeild.

En este caso, para asegurarse de que la dosis completa de cada día está contenida en 1 bolsa de perfusión o jeringa:

- o Preparar soluciones de dilución inicial separadas para cada vial
- o Añadir el volumen acumulado de la dosis calculada a una sola jeringa o bolsa de perfusión

Si se utiliza un vial que contiene 2 mg/2 ml:

- Extraer 2 ml de Teizeild del vial y añadir lentamente a los 18 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Mezclar suavemente girando lentamente el vial o balanceando la bolsa de perfusión o jeringa. La solución diluida de 20 ml resultante contiene 100 microgramos (µg)/ml de teplizumab.

Si se utiliza un vial que contiene 0,5 mg/0,5 ml:

- Extraer 0,5 ml de Teizeild del vial y añadir lentamente a los 4,5 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Mezclar suavemente girando lentamente el vial o balanceando la bolsa de perfusión o jeringa. La solución diluida de 5 ml resultante contiene 100 microgramos (µg)/ml de teplizumab.

Para ambas presentaciones:

- Calcular el volumen de solución de Teizeild de 100 mcg/ml (preparado en el paso 1) que se diluirá más en el paso 2.

$$\text{Volumen de dilución inicial, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{100}$$

Paso 2: Dilución final

Existen dos métodos diferentes para la administración intravenosa de la dilución final: perfusión con bolsa de perfusión o mediante bomba de jeringa. Utilice el cálculo adecuado en función del método seleccionado.

- Método 1: Bolsa de perfusión para administración intravenosa:
 - o Utilizando una jeringa del tamaño adecuado , extraer el volumen de solución diluida necesario para la dosis calculada de ese día de la solución de 100 mcg/ml (ver el Paso 1: Dilución inicial (1:10)).

- o Añadir lentamente el contenido de la jeringa que contiene la dosis a una bolsa de perfusión de PVC con DEHP que contenga 25 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Balancear suavemente la bolsa de perfusión para asegurarse de que la solución se mezcle lo suficiente. No agitar.
- o La administración de la perfusión tiene una duración mínima de 30 minutos. La velocidad puede ralentizarse en función de la tolerabilidad del paciente.
- Método 2: Jeringa (PP, PC) para perfusión intravenosa mediante bomba de jeringa [rango de concentración de 15 mcg/ml a 60 mcg/ml con un volumen de perfusión máximo de 60 ml]:

- o Calcular el volumen máximo que se puede administrar para la dosis calculada (basándose en el día de tratamiento, la dosis y la SC del paciente) utilizando una concentración mínima de perfusión de 15 mcg/ml.

$$Volumen_{Perfusión}(ml) = \frac{Dosis (x mcg)}{Concentración de perfusión mínima 15 mcg/ml}$$

- o Calcular el volumen de solución salina que se debe añadir a la jeringa de perfusión:

- a) Si el volumen máximo calculado que se debe administrar es ≤ 60 ml:

$$Volumen_{Salino}(ml) = Volumen_{Perfusión}(ml) - Volumen_{dilución inicial, 1:10} (ml)$$

- b) Si el volumen máximo calculado que se debe administrar supera los 60 ml, el volumen máximo de perfusión se limita a 60 ml.

$$Volumen_{Salino}(ml) = 60 ml - Volumen_{dilución inicial, 1:10} (ml)$$

- o Medir el volumen adecuado de solución salina y transferir a la jeringa de perfusión.
- o Utilizando una jeringa del tamaño adecuado, extraer el volumen de solución de Teizeild diluida calculado anteriormente (véase el volumen de dilución inicial, 1:10) y añadir a la jeringa de perfusión.
- o Balancear suavemente la jeringa de perfusión para asegurarse de que la solución se mezcle lo suficiente. No agitar.
- o Acoplar la jeringa de perfusión a una bomba de jeringa. La bomba de jeringa debe permitir velocidades tan bajas como 1 ml/hora.
- o Realizar la perfusión con la bomba de jeringa; **no presionar la jeringa manualmente**. Calcular la velocidad de perfusión (para garantizar un mínimo de 30 minutos). La velocidad máxima de perfusión debe ser de 2 ml/min (máximo 120 ml/hora). La velocidad real variará en función del volumen de perfusión, como se muestra a continuación.

$$Velocidad de perfusión (ml/minuto) = \frac{Volumen_{Perfusión}(ml)}{30 minutos}$$

- o La administración de la perfusión tiene una duración mínima de 30 minutos. La velocidad se puede ralentizar en función de la tolerabilidad del paciente.

Eliminación

Desechar la porción no utilizada de la solución diluida de Teizeild que quede en la bolsa de perfusión de PVC con DEHP, jeringa o vial de vidrio estéril.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 de enero de 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

AGC biológicos
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
EE. UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^o de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de la nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil de riesgo/beneficio, o como resultado de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización del riesgo**

Antes del lanzamiento de Teizeild en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de la tarjeta de información para el paciente, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto, con la Autoridad Nacional Competente.

La tarjeta de información para el paciente tiene como objetivo proporcionar información relacionada con los riesgos asociados al uso de Teizeild y cómo gestionarlos.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro donde se comercialice Teizeild, todos los profesionales sanitarios (PS) y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban, dispensen o utilicen Teizeild tengan acceso/se les proporcione el siguiente mensaje de herramientas de asesoramiento educativo/de seguridad que se difundirá a través de organismos profesionales:

- Guía para la minimización de riesgos para profesionales sanitarios: Guía para profesionales sanitarios
- Guía para minimizar el riesgo para los pacientes: Guía del paciente

Guía para profesionales sanitarios

El objetivo es garantizar (en el momento de la prescripción y al inicio del tratamiento con teplizumab) una conversación entre los profesionales sanitarios que prescriben/tratan al paciente/representante legal sobre información específica y recomendaciones importantes relacionadas con el tratamiento con teplizumab. Estos se refieren a los siguientes problemas de seguridad:

- Síndrome de liberación de citocinas,
- Linfopenia,
- Infecciones graves

La guía para el profesional sanitario incluye los siguientes elementos clave:

- Información relacionada con el requisito de premedicar a los pacientes, monitorizar el recuento sanguíneo total, las enzimas hepáticas antes, durante o después del tratamiento.
- Guías para la vacunación antes o después del tratamiento.

Guía para el paciente

El objetivo de esta guía es que los pacientes tratados con teplizumab y su representante legal conozcan los riesgos relacionados con el uso de teplizumab y puedan reconocer los signos y síntomas indicativos de esos riesgos.

En el momento del inicio del tratamiento, los PS entregarán la guía del paciente al paciente/representante legal (que el paciente debe conservar y poder compartir con otros profesionales sanitarios implicados en su tratamiento). Los PS pueden descargar esta guía para el paciente en los países donde esté disponible. La guía del paciente ayuda al paciente a identificar los siguientes problemas de seguridad:

- Síndrome de liberación de citocinas
- Linfopenia,
- Infecciones graves.

La guía para el paciente incluye los siguientes elementos clave:

- Información para educar al paciente sobre los signos/síntomas que podrían ser indicativos de estos riesgos y para informar a su médico o enfermero inmediatamente si se producen.
- Guías para las vacunaciones antes o después del tratamiento.
- Recomendación para que el paciente/representante legal lea detenidamente el prospecto (PL).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
teplizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de teplizumab en 2 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80 (E433), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial, 2 mg/2 ml
10 viales, 2 mg/2 ml
14 viales, 2 mg/2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Vía intravenosa después de la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
[QR code para incluir]
teizeild.info.sanofi

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lea el prospecto para conocer el periodo de validez después de la dilución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1998/001 1 vial

EU/1/25/1998/002 10 viales

EU/1/25/1998/003 14 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Justificación para no incluir Braille aceptada.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
teplizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 0,5 mg de teplizumab en 0,5 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80 (E433), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial, 0,5 mg/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Vía intravenosa después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

[QR code para incluir]

teizeild.info.sanofi

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Lea el prospecto para conocer el periodo de validez después de la dilución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.
Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1998/004 1 vial

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir Braille aceptada.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Teizeild 1 mg/ml concentrado estéril
teplizumab
IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg/2 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Teizeild 1 mg/ml concentrado estéril
teplizumab
IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 mg/0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión teplizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Teizeild y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Teizeild
3. Cómo se administra Teizeild
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Teizeild
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Teizeild y para qué se utiliza

Teizeild es un medicamento que contiene el principio activo teplizumab. Teplizumab es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a una diana específica.

Teizeild se utiliza en adultos y niños de 8 años de edad y mayores que tienen diabetes tipo 1 (DT1) en estadio 2. Se utiliza para retrasar el inicio del estadio 3 de la DT1 3 en estos pacientes.

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune que ocurre cuando el propio sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) ataca por error a algunas de las células del páncreas (las llamadas células beta) que producen insulina (una hormona que controla la cantidad de glucosa (azúcar) en la sangre). Con el tiempo, esto conduce a una falta completa de insulina en el organismo.

La DT1 se desarrolla en tres estadios. En el estadio 1 de DT1, los niveles de azúcar en sangre son normales y no se presentan síntomas. En el estadio 2 de DT1, los niveles de azúcar en sangre comienzan a elevarse volviéndose anormales. En el estadio 3 de DT1, el organismo no puede producir suficiente insulina por sí solo para controlar el azúcar en sangre y se necesita tratamiento con insulina para controlar la enfermedad.

Antes de iniciar el tratamiento con Teizeild, su médico confirmará que usted tiene: DT1 en estadio 2 asegurándose de que tenga resultado positivo para 2 o más autoanticuerpos (un tipo de proteína producida por el sistema inmunitario que indica la destrucción autoinmune de las células beta en el páncreas) y presente disglucemia sin niveles persistentemente elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia manifiesta).

El principio activo de Teizeild, teplizumab, se une a una molécula activadora en la superficie de las células T (un tipo de glóbulo blanco) conocida como CD3. Al unirse al CD3, teplizumab desactiva las células T que atacan y destruyen las células beta, lo que ayuda a preservar la función de las células beta y ralentiza la progresión de la DT1.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Teizeild o sobre su tratamiento con Teizeild, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Teizeild

No se le debe administrar Teizeild

- si es alérgico a teplizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, enfermero o farmacéutico sobre todas sus afecciones médicas antes de que le administren Teizeild, incluso si:

- tiene una infección grave, o una infección que no desaparece o que reaparece.
- ha recibido recientemente una vacuna o tiene previsto recibirla. Teizeild puede afectar al funcionamiento de una vacuna. Informe a su médico, enfermero o farmacéutico de que está siendo tratado con Teizeild antes de recibir una vacuna. Dependiendo del tipo de vacuna, su médico le dirá cuándo puede recibir cualquier vacuna de forma segura antes y después del tratamiento con Teizeild.

Después de que le hayan administrado Teizeild

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Fiebre, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia) o aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, que pueden ser signos y síntomas de una afección grave, conocida como síndrome de liberación de citocinas (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").
- Fiebre, escalofríos, cansancio, náuseas, vómitos, tos, falta de aliento, dolor en el pecho, ganglios linfáticos inflamados o un bulto doloroso e inflamado que se siente caliente (absceso). Estos pueden ser síntomas de una infección (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").
- Urticaria, erupción cutánea, dolor o inflamación articular, picor, mareos, sibilancias, dificultad para respirar o hinchazón de la lengua y los labios. Estos pueden ser síntomas de reacciones alérgicas (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

Teizeild puede disminuir su recuento de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

Su médico le hará análisis de sangre para controlar su hígado y sus recuentos sanguíneos totales antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con Teizeild.

Guía para el paciente

Su médico le proporcionará una guía para el paciente que incluye información sobre los posibles efectos adversos, sus síntomas e instrucciones sobre qué hacer si estos ocurren. Léala detenidamente y consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Teizeild en niños menores de 8 años de edad.

Otros medicamentos y Teizeild

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. Teizeild puede dañar al feto.

- No se recomienda el uso de Teizeild durante el embarazo, ni en mujeres que puedan tener niños y que no utilicen métodos anticonceptivos (control de la natalidad).

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está en periodo de lactancia o tiene previsto estarlo. Se desconoce si Teizeild pasa a la leche materna y si puede dañar al bebé.

- Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Teizeild y durante 30 días después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Teizeild tiene efectos menores sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si se siente cansado (fatiga) (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), no conduzca ni use máquinas antes de hablarlo con su médico, enfermero o farmacéutico.

Teizeild contiene sodio y polisorbato 80

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,10 mg de polisorbato 80 en cada vial de 2 ml y 0,025 mg de polisorbato 80 en cada vial de 0,5 ml, equivalente a 0,05 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen alguna alergia conocida.

3. Cómo se administra Teizeild

Teizeild debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso al soporte médico adecuado, necesario para manejar los efectos adversos graves. Teizeild se administra como perfusión (goteo) en una vena (intravenosa (IV)).

Su médico determinará su dosis de Teizeild en función de su superficie corporal (SC), que es una forma de medir el área total de su piel.

Frecuencia con la que se administra Teizeild

Se le administrará la perfusión una vez al día durante 14 días. Cada perfusión durará un mínimo de 30 minutos.

Durante los primeros 5 días de tratamiento, su médico o enfermero le administrará otros medicamentos por vía oral para reducir el riesgo de desarrollar síndrome de la liberación de citocinas.

Estos medicamentos incluyen:

- ibuprofeno o naproxeno - u otros medicamentos para la fiebre como paracetamol
- un antihistamínico - un medicamento utilizado para tratar las alergias
- un medicamento contra las náuseas.

Si recibe más Teizeild del que debe

Si se le administra demasiado Teizeild, su médico tratará y monitorizará cualquier efecto adverso que pueda tener.

Si omite una perfusión de Teizeild

Si omite una perfusión programada, su médico o enfermero continuarán con su tratamiento el siguiente día programado. No recibirá 2 perfusiones el mismo día.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante y después de su tratamiento con Teizeild, su médico o enfermero comprobarán si hay efectos adversos graves, así como otros efectos adversos, y le tratará según sea necesario.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Disminución de los linfocitos (un tipo de glóbulos blancos), determinado en análisis de sangre.

- Esto puede suceder después de su primera dosis.
- Esto puede afectar a la capacidad de su cuerpo para combatir infecciones.
- Disminuciones más prolongadas y graves de los linfocitos podrían hacerle más susceptible a las infecciones (ver sección 2 "Qué necesita saber antes de que se le administre Teizeild").
- El recuento de linfocitos debe comenzar a volver a la normalidad después de su quinta dosis de Teizeild.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Los signos y síntomas pueden comenzar durante los primeros 5 días de tratamiento y pueden incluir:

- fiebre
- sensación de cansancio
- dolor muscular y articular
- náuseas
- dolor de cabeza
- aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina (un producto de degradación de los glóbulos rojos) en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infecciones, con síntomas como fiebre, escalofríos, cansancio, náuseas, vómitos, tos, falta de aliento, dolor en el pecho, ganglios linfáticos inflamados o un bulto doloroso e inflamado que se siente caliente (absceso)
- Hipersensibilidad, con síntomas como urticaria, erupción cutánea, dolor o inflamación articular, picor, mareos, sibilancias, dificultad para respirar o hinchazón de la lengua y los labios.

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Niveles bajos de plaquetas en sangre, componentes que ayudan a la coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- Niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco (neutropenia)
- Niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- Disminución de hemoglobina (la proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno por todo el cuerpo)
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Náuseas

- Aumento de los niveles de enzimas del hígado
- Erupción cutánea
- Picor (prurito)
- Fiebre (pirexia)
- Sensación de cansancio (fatiga).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Niveles altos de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- Diarrea
- Dolor abdominal (estómago)
- Aumento de los niveles de bilirrubina
- Picor en la piel
- Ronchas rojas y con picor (urticaria)
- Exfoliación cutánea
- Escalofríos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reactivación de la mononucleosis (virus de Epstein-Barr)
- Dolor
- Malestar

Su médico o enfermero pueden pausar o detener su tratamiento si tiene problemas de hígado, tiene una infección grave o si sus recuentos sanguíneos permanecen demasiado bajos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico. Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en [el Apéndice V](#). Al comunicar efectos adversos, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Teizeild

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de almacenar este medicamento y de desechar correctamente cualquier producto no utilizado. La siguiente información está destinada a los profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar los viales.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.

Después de la dilución

Bolsas de perfusión IV

Se ha demostrado estabilidad química, física y microbiológica en uso, durante 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda que el producto se use inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Perfusiones en jeringa

Se ha demostrado estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 12 horas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C), seguidas de no más de 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda que el producto se use inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 12 horas en condiciones de refrigeración (2 °C a 8 °C), seguidas de no más de 6 horas a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o enfermero cómo deshacerse de los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Teizeild

- El principio activo es teplizumab
- Un vial contiene 2 mg o 0,5 mg de teplizumab
- Los otros componentes (excipientes) son fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80 (E433), cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Teizeild contiene sodio y polisorbato 80”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Teizeild es un concentrado para solución para perfusión en un vial (1 mg/ml). Es una solución transparente e incolora. Teizeild se suministra en un envase de cartón que contiene 1, 10 o 14 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada sobre este medicamento está disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación para la administración intravenosa

- Se debe diluir Teizeild antes de su uso. Esto requiere un proceso de dilución en dos pasos.
- En la preparación para la dilución, inspeccionar el(los) vial(es) visualmente antes de su uso (la solución debe ser transparente e incolora). No usar, si observa partículas o coloración.
- Preparar utilizando una técnica aséptica. Cada vial está destinado a un solo uso.
- Comenzar la perfusión inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, almacenar la solución para perfusión (ver prospecto, sección “Conservación de Teizeild”).

Cálculo de dosis:

- Calcular la SC del paciente (p. ej., utilizando la fórmula de Mosteller), antes del tratamiento.
- Utilizando la SC del paciente, calcule la dosis en función del día de tratamiento (ver sección 4.2).

$$\text{Dosis (x mcg)} = \text{Dosis diaria} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

- Determinar el/los vial(es) a utilizar en función de la SC del paciente y la dosis calculada.

Paso 1: Dilución inicial (1:10)

- Comprobar la etiqueta del vial antes de preparar la dilución.

Si se utiliza un vial que contiene 2 mg/2 ml:

- Preparar 18 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) en un:
 - o Vial de vidrio estéril
 - o Bolsa de perfusión de clorhidrato de polivinilo (PVC) estéril con di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) ≤50 ml

- o Jeringa estéril (polipropileno (PP), policarbonato (PC) o vidrio)

Si se utiliza un vial que contiene 0,5 mg/0,5 ml:

- Preparar 4,5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) en un:
 - o Vial de vidrio estéril
 - o Bolsa de perfusión de PVC estéril con DEHP ≤ 25 ml
 - o Jeringa estéril (PP, PC o vidrio)
 - Retirar la tapa del vial; esta es la hora de inicio de la preparación.
- En función de los requisitos de administración de la SC, pueden ser necesarios más de un vial de Teizeild.

En este caso, para asegurarse de que la dosis completa de cada día está contenida en 1 bolsa de perfusión o jeringa:

- o Preparar soluciones de dilución inicial separadas para cada vial
- o Añadir el volumen acumulado de la dosis calculada a una sola jeringa o bolsa de perfusión.

Si se utiliza un vial que contiene 2 mg/2 ml:

- Extraer 2 ml de Teizeild del vial y añadir lentamente a los 18 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Mezclar suavemente girando lentamente el vial o balanceando la bolsa de perfusión o jeringa. La solución diluida de 20 ml resultante contiene 100 microgramos (μ g)/ml de teplizumab.

Si se utiliza un vial que contiene 0,5 mg/0,5 ml:

- Extraer 0,5 ml de Teizeild del vial y añadir lentamente a los 4,5 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Mezclar suavemente girando lentamente el vial o balanceando la bolsa de perfusión o jeringa. La solución diluida de 5 ml resultante contiene 100 microgramos (μ g)/ml de teplizumab.

Para ambas presentaciones:

- Calcule el volumen de solución de Teizeild de 100 mcg/ml (preparado en el paso 1) que se diluirá más en el paso 2.

$$\text{Volumen de dilución inicial, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{100}$$

Paso 2: Dilución final

Existen dos métodos diferentes para la administración intravenosa de la dilución final: perfusión con bolsa de perfusión o mediante bomba de jeringa. Utilice el cálculo adecuado en función del método seleccionado.

- Método 1: Bolsa de perfusión para administración intravenosa.:
 - o Utilizando una jeringa del tamaño adecuado, extraer el volumen de solución diluida necesario para la dosis calculada de ese día de la solución de 100 mcg/ml (ver el Paso 1: Dilución inicial (1:10)).
 - o Añadir lentamente el contenido de la jeringa que contiene la dosis a una bolsa de perfusión de PVC con DEHP que contenga 25 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Balancear suavemente la bolsa de perfusión para asegurarse de que la solución se mezcle lo suficiente. No agitar.

- o La administración de la perfusión tiene una duración mínima de 30 minutos. La velocidad puede ralentizarse en función de la tolerabilidad del paciente.
- Método 2: Jeringa (PP, PC) para perfusión intravenosa mediante bomba de jeringa [rango de concentración de 15 mcg/ml a 60 mcg/ml con un volumen de perfusión máximo de 60 ml]:
 - o Calcular el volumen máximo que se puede administrar para la dosis calculada (basándose en el día de tratamiento, la dosis y la SC del paciente) utilizando una concentración mínima de perfusión de 15 mcg/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Perfusion}}(\text{ml}) = \frac{\text{Dosis (x mcg)}}{\text{Concentración de perfusión mínima 15 mcg/ml}}$$

- o Calcular el volumen de solución salina que se debe añadir a la jeringa de perfusión:
 - a) Si el volumen máximo calculado que se debe administrar es ≤ 60 ml:

$$\text{Volumen}_{\text{Salino}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Perfusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{dilución inicial, 1:10}}(\text{ml})$$

- c) b) Si el volumen máximo calculado que se debe administrar supera los 60 ml, el volumen máximo de perfusión se limita a 60 ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Salino}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{dilución inicial, 1:10}}(\text{ml})$$

- o Medir el volumen adecuado de solución salina y transferir a la jeringa de perfusión.
- o Utilizando una jeringa del tamaño adecuado, extraer el volumen de solución de Teizeild diluida calculado anteriormente (véase el volumen de dilución inicial, 1:10) y añadir a la jeringa de perfusión.
- o Balancear suavemente la jeringa de perfusión para asegurarse de que la solución se mezcle lo suficiente. No agitar.
- o Acoplar la jeringa de perfusión a una bomba de jeringa. La bomba de jeringa debe soportar velocidades de hasta 1 ml/hora.
- o Realizar la perfusión con la bomba de jeringa; **no presionar la jeringa manualmente**. Calcular la velocidad de perfusión (para garantizar un mínimo de 30 minutos). La velocidad máxima de perfusión debe ser de 2 ml/min (máximo 120 ml/hora). La velocidad real variará en función del volumen de perfusión, como se muestra a continuación.

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/minuto)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Perfusión}}(\text{ml})}{30 \text{ minutos}}$$

- o La administración de la perfusión tiene una duración mínima de 30 minutos. La velocidad puede ralentizarse en función de la tolerabilidad del paciente.

Eliminación

Desechar la porción no utilizada de la solución diluida de Teizeild que quede en la bolsa de perfusión de PVC con DEHP, jeringa o vial de vidrio estéril.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.