

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teizeild 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg teplizumabi.

Üks viaal sisaldab 2 mg teplizumabi 2 ml kontsentraadis (2 mg/2 ml).

Üks viaal sisaldab 0,5 mg teplizumabi 0,5 ml kontsentraadis (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab on monoklonaalne antikeha (humaniseeritud IgG1 kapa), mis on toodetud hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal 2 ml teplizumabi infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 7,45 mg naatriumi ja 0,10 mg polüsorbaat 80-t.

Üks viaal 0,5 ml teplizumabi infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 1,86 mg naatriumi ja 0,025 mg polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teizeild on näidustatud 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi avaldumise edasilükkamiseks 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumiga täiskasvanutel ja vähemalt 8-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Teizeildi peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on juurdepääs asjakohasele meditsiinilisele abile võimalike raskete kõrvaltoimete raviks.

Laboratoorne hindamine ja vaktsineerimine enne ravi alustamist

- Enne Teizeildiga ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs ja maksaensüümide testid.
- Teizeildi kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on (vt lõik 4.4):
 - o lümfotsüütide arv alla $1,0 \times 10^9$ lümfotsüüdi/l
 - o hemoglobiin alla 100 g/l
 - o trombotsüütide arv alla 100×10^9 trombotsüüdi/l

- o neutrofiilide absoluutarv alla $1,5 \times 10^9$ neutrofiili/l
 - oalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine rohkem kui 2 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) või bilirubiinisisalduse suurenemine rohkem kui 1,5 korda üle normi ülemise piiri
 - o Epstein-Barri viiruse (EBV) või tsütomegaloviiruse (CMV) ägeda infektsiooni laboratoorsed või kliinilised tõendid
 - o aktiivne tõsine infektsioon või krooniline aktiivne infektsioon, mis ei ole lokaliseerunud nahainfektsioon.
- Enne Teizeildiga ravi alustamist tuleb teha kõik vanusele vastavad vaktsineerimised (täpsemad juhised vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Esimese 5 manustamispäeva jooksul enne Teizeildi infusiooni tuleb kasutada premedikatsiooni järgmiste ravimitega: (1) mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA) või paratsetamool, (2) antihistamiin ja (3) kaaluda võib antiemeetikumi kasutamist (vt lõik 4.4). Vajadusel tuleb manustada täiendavaid premedikatsiooniannuseid.

Annustamine

Teizeildi tuleb manustada intravenoosse infusioonina (vähemalt 30 minuti jooksul), kasutades kehapindalal (*body surface area*, BSA) põhinevat annustamist, üks kord ööpäevas 14 järjestikuse päeva jooksul järgmiselt:

- 1. päev: 65 mikrogrammi/m²
- 2. päev: 125 mikrogrammi/m²
- 3. päev: 250 mikrogrammi/m²
- 4. päev: 500 mikrogrammi/m²
- 5...14. päev: 1030 mikrogrammi/m²

Vahelejäänud annus(ed)

Kui planeeritud Teizeildi infusioon jääb vahele, tuleb annustamist jätkata, manustades kõik ülejäänud annused järjestikustel päevadel, et lõpetada 14-päevane ravikuur.

Ravi katkestamine

Ravi ajutine katkestamine võib olla vajalik vastavalt laboratoorsete kõrvalekallete raskusastmele. Kliinilise hinnangu põhjal tuleb ravi peatada, kui trombotsüütide arv, neutrofiilide arv või hemoglobiinisisaldus väheneb oluliselt.

Annuse katkestamine ei tohi kesta kauem kui 3 päeva. Annustamist võib jätkata, manustades kõik ülejäänud annused järjestikustel päevadel, et lõpetada 14-päevane ravikuur (nt kui annustamine jääb vahele 4. ja 5. päeval, võib annustamist jätkata 6. päeval 4. päevaks määratud annuse tasemega).

Ravi tuleb jäädavalt lõpetada, kui tekib:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT või ASAT rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri) või bilirubiinisisalduse suurenemine rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri.
- pikaajaline raske lümfopeenia ($< 0,5 \times 10^9$ lümfotsüüti/l, mis kestab 1 nädal või kauem).
- kliiniliselt oluline (arsti otsus patsiendi individuaalsete andmete põhjal) trombotsüütide arvu, neutrofiilide arvu või hemoglobiinisisalduse vähenemine 3 järjestikuse päeva jooksul.
- tõsine infektsioon.

Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.4 ja 4.8.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei osalenud eakaid patsiente (65-aastased ja vanemad).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Teizeildi ekspositsiooni normaliseerimiseks kehakaalu suhtes on vaja kehapindalal põhinevat annustamist (vt „Annustamine“ ja lõik 5.2).

Lapsed

Teizeildi ohutus ja efektiivsus alla 8-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Teizeildi tuleb manustada intravenoosse infusioonina vähemalt 30 minuti jooksul. Samal päeval ei tohi manustada kahte annust.

Ravimi manustamiseelse ettevalmistamise juhised vt lõik 6.6 ja pakendi infolehe lõpus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) on kliinilistes uuringutes täheldatud teplizumabiga ravitud patsientidel ravi ajal ja 28 päeva jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.8). CRS-i sümptomiteks olid palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, lihasvalu, liigesvalu, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine ning üldbilirubiini sisalduse suurenemine. Need sümptomid tekkisid tavaliselt ravi esimese 5 päeva jooksul (vt lõik 4.8).

CRS-i leevendamine:

- enne ravi tuleb manustada palavikualandajaid, antihistamiine ja/või antiemeetikume (vt lõik 4.2).
- ravi ajal tuleb jälgida maksaensüümide ja bilirubiini sisaldust, sagedamini esimesel nädalal. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel tekib ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) või bilirubiinisalduse suurenemine rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri.
- CRS-i sümptomeid tuleb ravida palavikualandajate, antihistamiinide ja/või antiemeetikumidega. Raske CRS-i tekkimisel tuleb kaaluda annustamise ajutist peatamist 1...2 päevaks (ja ülejäänud annused 14-päevase ravikuuri läbimiseks tuleks manustada järjestikustel päevadel). Kui CRS ei parane või kordub vaatamata pausile, võib olla õigustatud ravi katkestamine.

Tõsised infektsioonid

Teizeildiga ravitud patsientidel on esinenud bakteriaalseid ja viirusinfektsioone, sh gastroenteriiti, tselluliiti, kopsupõletikku, abstsessi ja sepsist (vt lõik 4.8). Teizeildi kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on aktiivne tõsine infektsioon või krooniline infektsioon, välja arvatud lokaliseerunud nahainfektsioonid. Patsiente tuleb ravi ajal ja pärast seda jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Tõsise infektsiooni tekkimisel tuleb tagada sobiv ravi ja Teizeildi kasutamine lõpetada.

Lümfopeenia

Kliinilistes uuringutes tekkis 75%-l Teizeildiga ravitud patsientidest lümfopeenia. Enamikul patsientidest, kellel tekkis lümfopeenia, hakkas lümfotsüütide tase taastuma pärast viiendat ravipäeva ja naasis ravieelsele tasemele kahe nädala jooksul pärast ravi lõppu ja ilma annust katkestamata (vt lõik 4.8).

Valgete vereliblede arvu tuleb ravi ajal jälgida. Pikaajalise raske lümfopeenia ($< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, mis kestab 1 nädal või kauem) tekkimisel tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teizeildiga ravitud patsientidel esines ägedaid ülitundlikkusreaktsioone, sh seerumtõbi, angioödeem, urtikaaria, lööve, oksendamine ja bronhospasm. Vähemalt ühel patsiendil on esinenud generaliseerunud nahareaktsioone ja anafülaksiat (vt lõik 4.8). Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb Teizeildi kasutamine lõpetada ja alustada kohe ravi.

Vaktsineerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Teizeildiga ravitud patsientidel ei ole uuritud. Lisaks võib Teizeild häirida immuunvastust vaktsineerimisele ja vähendada vaktsiini efektiivsust.

- Enne Teizeildiga ravi alustamist tuleb teha kõik vanusele vastavad vaktsineerimised (vt lõik 4.2).
- Inaktiveeritud või mRNA vaktsiinide manustamine ei ole soovitatav 2 nädala jooksul enne ravi, ravi ajal ega kuni 6 nädalat pärast ravi lõppu.
- Nõrgestatud elusviirustega vaktsineerimist ei soovitata 8 nädala jooksul enne ravi alustamist, ravi ajal ega kuni 52 nädalat pärast ravi lõppu.

Glükoosi jälgimine

Vere glükoosisisaldust, samuti hüpo- või hüperglükeemia nähte ja sümptomeid tuleb jälgida ja diabeeti ravida vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

Muud kaalutlused

Patsientidel ei tohi olla 2. tüüpi diabeeti (T2D) ega sekundaarset düsglükeemiat, mis on seotud muu seisundiga kui 1. tüüpi diabeet (T1D) (nt ravimite või operatsiooni tagajärjel tekkinud diabeet, monogeenne diabeet).

Koolitus-/ohutusalsed materjalid

Teizeildiga ravitavate patsientide raviga tegelevad tervishoiutöötajad peavad olema kursis selle ravimi ohutu kasutamise juhenditega ja teavitama patsiente Teizeildi kasutamisega seotud võimalikest riskidest.

- Riski minimeerimise juhend tervishoiutöötajatele: Tervishoiutöötaja juhend
- Riski minimeerimise juhend patsientidele: Patsiendi juhend – tervishoiutöötajad annavad patsientidele.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Teizeildi manustatakse naatriumkloriidi 0,9% intravenoosses lahuses (vt lõik 6.6).

Polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,10 mg polüsorbaat 80-t ühes 2 ml viaalis ja 0,025 mg polüsorbaat 80-t ühes 0,5 ml viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.

Teizeildi tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kes samaaegselt võtavad ravimeid, mis on seotud oluliste maksakahjustustega, tsütopeeniatega ja teiste immuunmodulaatoritega.

Teizeildi kasutamisel võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom, millega kaasneb IL-6 kontsentratsiooni kerge ja mööduv suurenemine.

Teizeildiga ei ole oodata olulisi tsütokroom P450 vahendatud ravimite koostoimeid.

Teizeild võib mõjutada immuunvastust vaktsineerimisele (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad teplizumabiga ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast viimast raviannust kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Teizeildi ei soovitata kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Teplizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Teizeildi ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas teplizumab eritub inimese rinnapiima. Toksikoloogilised andmed loomadel viitavad teplizumabi eritumisele imetavate hiirte piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetamine tuleb Teizeildiga ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast viimast raviannust lõpetada.

Fertiilsus

Teplizumabi mõju kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Emastel ja isastel hiirtel, keda raviti hiirevastase CD3 surrogaatantikehaga, ei muutunud viljakus ja reproduktiivne võimekus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teizeild mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid lümfopeenia (75%), leukopeenia (58%), neutropeenia (37%) ja lööve (36%). Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime oli tsütokiinide vabanemise sündroom (0,9%). Muude tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (0,2%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (0,2%), lümfopeenia (0,2%), neutropeenia (0,2%) ja infektsioon (0,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete uuringute koondohutusanalüüsis patsientidel esinenud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1 MedDRA organsüsteemi klasside kaupa, mis on esitatud esinemissageduse kategooriate alusel: väga sage: ($\geq 1/10$), sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv: ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv: ($< 1/10\,000$), teadmata: (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Infektsioonid ¹	Epsteini-Barri viiruse taasaktiveerimine
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, neutropeenia, hemoglobiini sisalduse vähenemine	Eosinofiilia		
Immuunsüsteemi häired		Tsütokiinide vabanemise sündroom	Ülitundlikkus ¹	
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired	Oksendamine, iiveldus	Kõhulahtisus, kõhuvalu		
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Bilirubiini-sisalduse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, sügelus	Makulopapuloosne lööve, sügelev lööve,		

		urtikaaria, naha ketendus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, väsimus	Külmavärinad		Valu, haigus

¹ Teatatud kui tõsine – vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Uuringus TN-10 teatati CRS-ist 2%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.

7 kliinilise uuringu koondandmetes tekkis CRS 6%-l Teizeildiga ravitud patsientidest. 14%-l neist patsientidest teatati CRS-ist kui tõsisest (vt lõik 4.4). Maksa transaminaaside sisalduse suurenemist täheldati sagedamini Teizeildiga ravitud patsientidel, kellel tekkis CRS.

Tõsised infektsioonid

Uuringus TN-10 teatati tõsistest infektsioonidest (tselluliit, gastroenteriit, kopsupõletik, haavainfektsioon) 9%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.

7 kliinilise uuringu koondandmetes teatati tõsistest infektsioonidest 3,1%-l Teizeildiga ravitud patsientidest, sh gastroenteriit, tselluliit, kopsupõletik, abstsess, sepsis ja infektsioosne mononukleosis.

Lümfopeenia

Uuringus TN-10 teatati lümfopeeniast 73%-l Teizeildiga ravitud patsientidest. Keskmine lümfotsüütide arv oli madalaim ravi 5. päeval ning taastus ja naasis algtasemele 6. nädalaks (vt lõik 4.4).

7 kliinilise uuringu koondandmetes esines rasket lümfopeeniat ($< 0,5 \times 10^9$ rakku/l), mis kestis 1 nädal või kauem, 2%-l Teizeildiga ravitud patsientidest ja 0,5% patsientidest lõpetas ravi jäädavalt lümfopeenia tõttu.

Lööve ja ülitundlikkusreaktsioonid

Uuringus TN-10 teatati Teizeildi kasutamisel ülitundlikkusreaktsioonidest. Seerumtõbe täheldati 2%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.

7 kliinilise uuringu tulemuste põhjal:

- Ühel Teizeildiga ravitud patsiendil, kes hospitaliseeriti, täheldati anafülaksiat (koos hüpoksia ja bronhospasmiga).
- Angioödeemi (periorbitaalset ja näopiirkonnas) täheldati 0,2%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.
- Perifeersest ja generaliseerunud ödeemist teatati 1,2%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.
- Löövet täheldati 36%-l Teizeildiga ravitud patsientidest. 0,3%-l Teizeildiga ravitud patsientidest tekkis tõsine lööve.
- Urtikaariast teatati 2,7%-l Teizeildiga ravitud patsientidest.
- Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 1%-l Teizeildiga ravitud patsientidest. Vähem kui 0,1%-l Teizeildiga ravitud patsientidest tekkis tõsine ülitundlikkusreaktsioon.

Hemoglobiini sisalduse vähenemine ja trombotsütopeenia

7 kliinilise uuringu koondandmetes teatati hemoglobiini sisalduse vähenemisest 23%-l Teizeildiga ravitud patsientidest ja trombotsütopeeniast 17%-l Teizeildiga ravitud patsientidest; taastumine toimus 2...4 ravinädala jooksul. Kliinilistes uuringutes lõpetas 1,2% Teizeildiga ravitud patsientidest ravi hemoglobiinisalduse vähenemise tõttu alla 85 g/l (või vähenemise tõttu rohkem kui 20 g/l väärtuseni alla 100 g/l) ja 1% lõpetas Teizeildiga ravi trombotsüütide arvu tõttu alla 50×10^9 trombotsüüti/l.

Maksaensüümide ja bilirubiini sisalduse suurenemine

Teizeildiga ravitud patsientidel täheldati maksaensüümide ja bilirubiini sisalduse suurenemist nii CRS kontekstis kui ka ilma CRS-ita patsientidel. Laboratoorsetes analüüsides täheldati 7,8%-l Teizeildiga ravitud patsientidest ALAT-i maksimumväärtust, mis oli rohkem kui 3 korda suurem kui normi ülemine piir. 5,3%-l Teizeildiga ravitud patsientidest tekkis ASAT-i maksimumväärtus rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Enamik maksaensüümide sisalduse suurenemistest olid mööduvad ja taandusid 1...2 nädalat pärast ravi.

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) täheldatud esinemissagedus sõltub suuresti testi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Testimeetodite erinevused välistavad allpool kirjeldatud uuringutes täheldatud ravimivastaste antikehade esinemissageduse sisuka võrdlemise teistes uuringutes täheldatud ravimivastaste antikehade esinemissagedusega.

Platseebokontrolliga uuringus, milles osalesid 8-aastased ja vanemad 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumiga patsiendid (uuring TN-10) (vt lõik 5.1), tekkisid ligikaudu 57%-l Teizeildiga ravitud patsientidest ravi käigus teplizumabivastased antikehad, neist 46%-l tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha lõplikke järeldusi ADA mõju kohta Teizeildi farmakokineetikale, farmakodünaamikale ega efektiivsusele.

Lapsed

Immunogeensususe andmeid alla 8-aastaste laste kohta ei ole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teplizumabi üleannustamise kohta kliiniline kogemus puudub.

Teizeildi üleannustamisele ei ole teadaolevat spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja koheselt kasutusele võtta kõik vajalikud meetmed. Rakendada tuleb kliinilist hinnangut.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised diabeedi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: A10XX01

Toimemehhanism

Teplizumab seondub CD3-ga (T-lümfotsüütide pinnal olev rakupinna antigeen) ja aeglustab haiguse progresseerumist 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumiga patsientidel. Toimemehhanism võib hõlmata osalist agonistlikku signaaliülekannet, mis viib autoreaktiivsete CD8+ T-lümfotsüütide deaktiveerimiseni ja vähendab immuunvahendatud beetarakkude hävimist. Teplizumab põhjustab kurnatuse (*exhaustion*) tunnustega CD8+ T-rakkude osakaalu suurenemist perifeerses veres.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et teplizumab seondub ravi ajal nii CD4+ kui ka CD8+ T-rakkude pinnal asuvate CD3 molekulidega, kusjuures teplizumab/CD3 kompleks internaliseerub T-rakkude pinnalt. Farmakodünaamiliste toimete hulka kuulub mööduv lümfoopenia koos ringlevate T-rakkude arvu vähenemisega, mis on madalaim teplizumabiga ravi 14-päevase kuuri 5. annustamispäeval (vt lõik 4.4). Teplizumabi ekspositsiooni ja ravivastuse suhet ning farmakodünaamilise ravivastuse ajalist kulgu teplizumabi ohutuse ja efektiivsuse osas ei ole täielikult iseloomustatud.

Patsientide sihtrühm

Teplizumab on näidustatud täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 8-aastastele lastel, kellel on diagnoositud 1. tüüpi diabeedi 2. staadium.

1. tüüpi diabeedi 2. staadiumi kinnitab:

- o vähemalt kaks positiivset pankrease saarekeste autoantikeha
- o düsglükeemia ilma väljendunud hüperglükeemiata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Teplizumabi efektiivsust uuriti järgmises kliinilises uuringus:

Uuring TN-10

Randomiseeritud, topeltpime, sündmustepõhine, platseebokontrolliga uuring 76 patsiendil vanuses 8 kuni 49 aastat, kellel oli 1. tüüpi diabeedi 2. staadium. 1. tüüpi diabeedi 2. staadium defineeriti kui on olemas mõlemad järgmised tingimused:

1. Kaks või enam järgmistest pankrease saarekeste autoantikehadest:
 - o glutamaadi dekarboksülaasi 65 (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) autoantikehad;
 - o insuliini autoantikeha (IAA);
 - o insulinoomiga seotud antigeen 2 autoantikeha (IA-2A);
 - o tsinktransporter 8 autoantikeha (ZnT8)
 - o pankrease saarekeste vastased autoantikeha (*islet cell autoantibody*, ICA)
2. Düsglükeemia suukaudse glükoositaluvuse testimisel

Selles uuringus randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1 saama teplizumabi või platseebot üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina 14 päeva jooksul. Kaks ravirühma olid:

- 1. rühm: igapäevased intravenoossed annused vastavalt 51 mikrogrammi/m², 103 mikrogrammi/m², 207 mikrogrammi/m² ja 413 mikrogrammi/m² uuringupäevadel 0 kuni 3 ning üks 826 mikrogrammi/m² annus igal 4...13. uuringupäeval. 14-päevase ravikuuri koguannus oli ligikaudu 9034 mikrogrammi/m².
- 2. rühm: ainult intravenoosne platseebo.

Teplizumabi rühma patsientidel oli ravimi koguannus võrreldav teplizumabi soovitatava koguannusega saavutatud ravimi koguannusega (vt lõik 4.2). Selle uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg randomiseerimisest kuni 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi diagnoosimiseni.

Patsientide algandmed

Selles uuringus oli 45% naisi ja vanuse mediaan oli 14 aastat (72% olid alla 18-aastased). Patsientide andmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumiga täiskasvanute ning 8-aastaste ja vanemate laste algandmed (uuring TN-10)¹

	Teplizumab N=44	Platseebo N=32
Vanuserühm		
≥ 18 aastat	34%	19%
< 18 aastat	66%	81%
Laste vanuserühmade kvartiilid		
8 kuni < 11 aastat	21%	25%
11 kuni < 14 aastat	27%	31%
14 kuni < 18 aastat	18%	25%
Glükoos, mg/dl²		
mediaan (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minutit, mediaan (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minutit, mediaan (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minutit, mediaan (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minutit, mediaan (min, max)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediaan (min, max)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Nii DR3 kui DR4	25%	22%
Ainult DR3	23%	25%
Ainult DR4	36%	44%
Ei DR3 ega DR4	11%	9%
Ei ole analüüsitud	5%	0
Positiivne autoantikeha tüüp		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Positiivsed autoantikehad (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Ravikavatsuslik (*Intent to treat*, ITT) populatsioon

² Glükoosandmed on suukaudse glükoositaluvuse testi aja-kontsentratsiooni kõvera aluse pindala (AUC) väärtused.

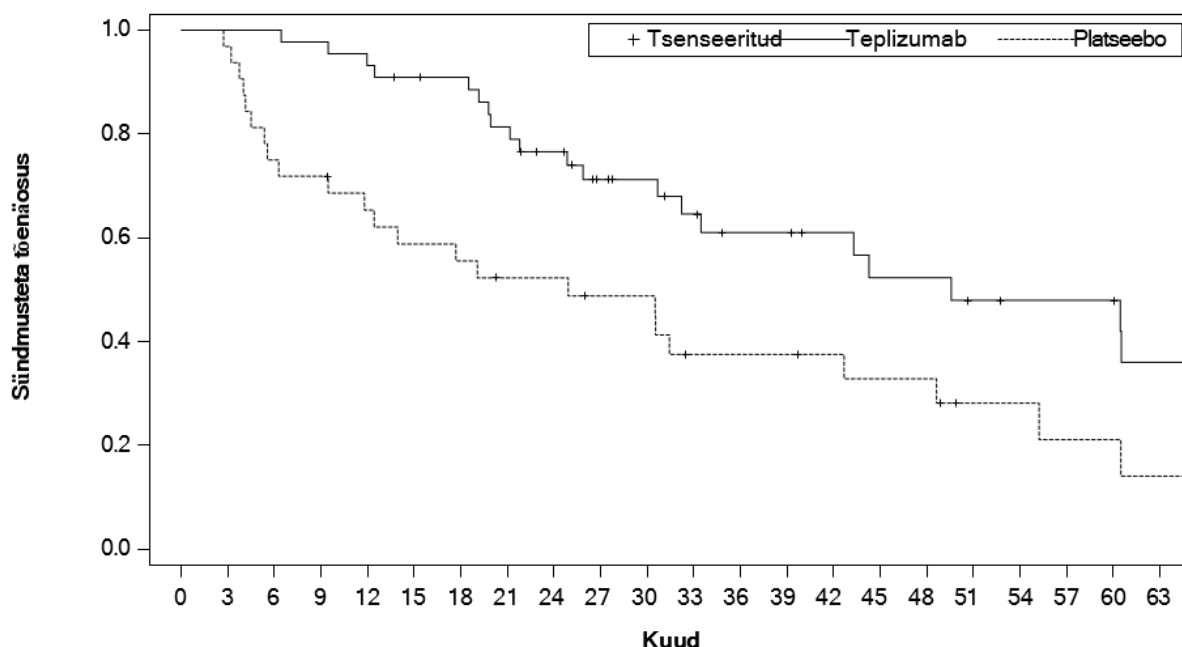
Lühendid: HbA1c = hemoglobiin A1c, SD (*standard deviation*) = standardhälve, HLA (*human leukocyte antigen*) = inimese leukotsüütide antigeen, GAD65 = glutamaadi dekarboksülaas 65 (GAD) autoantikeha, IAA = insuliini autoantikeha, IA-2A = insulinoomiga seotud antigeen 2 autoantikeha, ZnT8 = tsinktransporter 8 autoantikeha, ICA = pankrease saarekestest vastane autoantikeha.

Efektiivsuse tulemused

Uuringus TN-10 diagnoositi 1. tüüpi 3. staadiumi diabeet 20-l (45%) teplizumabiga ravitud patsiendil ja 23-l (72%) platseeboga ravitud patsiendil. Coxi proportsionaalsete riskide mudel, mis oli stratifitseeritud vanuse ja suukaudse glükoositaluvuse testi staatuse järgi randomiseerimise ajal, näitas, et aja mediaan randomiseerimisest 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi diagnoosini oli teplizumabi rühmas 50 kuud ja platseebo rühmas 25 kuud, erinevus oli 25 kuud. Mediaanse jälgimisajaga 51 kuud põhjustas teplizumabiga ravi 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi arengu statistiliselt olulise edasilükkumise, riskisuhe 0,41 (95% CI: 0,22 kuni 0,78; p = 0,0066) (joonis 1).

Uuring TN-10 ei olnud kavandatud hindama, kas demograafiliste näitajate või haiguse algnäitajate põhjal esines alarühmade vahel efektiivsuse erinevusi.

Joonis 1: Kaplani-Meieri kõver 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi diagnoosimise aja kohta 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumiga täiskasvanutel ja vähemalt 8-aastastel lastel ravirühmade kaupa (uuring TN-10)¹



	Patsientide arv, kellel ei ole veel esinenud 3. staadiumi 1. tüüpi diabeeti																						
Teplizumab	44	44	44	43	41	39	38	34	30	24	22	19	16	16	14	12	12	10	9	9	9	6	
Platseebo	32	31	24	23	20	18	17	15	15	13	13	9	9	9	8	7	7	4	4	3	3	2	
	3. staadiumi 1. tüüpi diabeedi diagnoosi saanud patsientide kumulatiivne arv																						
Teplizumab	0	0	0	1	3	4	4	8	10	12	12	14	15	15	15	17	17	18	18	18	18	20	
Platseebo	0	1	8	9	11	13	14	15	15	16	16	19	19	19	19	20	20	21	21	22	22	23	

¹ ravikavatsuslik populatsioon

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada teplizumabi sisaldava Teizeildiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 1. tüüpi suhkurtõve 3. staadiumi ennetamiseks vastavalt pediaatrilise uuringu plaanile (*paediatric investigation plan*, PIP) EMEA-000524-PIP02-24, kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teplizumabi tasakaalukontsentratsiooni ei ole oodata teplizumabi 14-päevase kuuri jooksul.

Imendumine

Imendumise kohta teave puudub, kuna teplizumabi manustatakse intravenoosselt.

Jaotumine

Valkudega seondumise uuringuid ei ole läbi viidud, kuna teplizumab on monoklonaalne antikeha.

Metabolism

Teplizumab metaboliseerub eeldatavasti väikesteks peptiidideks kataboolsete radade kaudu.

Eliminatsioon

Teplizumabi näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3 päeva.

Patsientide erirühmad

Vanus

Teplizumabi farmakokineetikas ei täheldatud vanuse (8 kuni 35 aastat) alusel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Sugu

Teplizumabi farmakokineetikas ei täheldatud soo alusel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Rass

Teplizumabi farmakokineetikas ei täheldatud rassirühmade (valge, aasia) alusel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kehakaal

Kehapindala põhjal arvutatud annustamine normaliseerib teplizumabi ekspositsiooni kehakaalu järgi.

Neerukahjustus

Teplizumabi farmakokineetika hindamiseks neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Maksakahjustus

Teplizumabi farmakokineetika hindamiseks maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Lapsed

Teplizumabi farmakokineetikat alla 8-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teplizumabi genotoksilise, sh mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud. Antikehana ei eeldata teplizumabi puhul otsest koostoimet DNA-ga. Teplizumabi kantserogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi uuringuid läbi viidud. Tõendite kaalukuse hindamise ja eeldatava pikaajalise immunomoduleeriva toimemehhanismi põhjal ei saa täielikult välistada väga madalat potentsiaalset kantserogeensuse riski.

Arengu- ja reproduktiivtoksilisus

Hiirtel läbi viidud mittekliinilised uuringud, milles kasutati hiire CD3 vastu suunatud surrogaatantikeha, näitavad otsest või kaudset kahjulikku mõju tiinusele ja embrüonaalsele/loote arengule.

Embrüo-loote arengutoksilisuse uuringus tiinetel hiirtel, kellele manustati subkutaanselt annuseid 0, 0,03, 0,3 või 20 mg/kg 6., 10. ja 14. tiinuspäeval, esines 20 mg/kg rühmas emaslooma toksilisuse korral implantatsioonijärgse tiinuse katkemise sagenemist.

Tiinete hiirte pre- ja postnataalse arengu toksilisuse uuringus, kus neile manustati iga 3 päeva järel alates 6. tiinuspäevast kuni 19. laktatsioonipäevani annuseid 0, 0,3, 3 või 20 mg/kg, ei täheldatud toksilisust emasloomale ega implantatsioonijärgse tiinuse katkemise sagenemist. Järglastel täheldati 35. ja 84. postnataalsel päeval annuse 20 mg/kg korral T-rakkude populatsiooni vähenemist ja B-rakkude arvu suurenemist ning adaptiivse immuunvastuse vähenemist *keyhole limpet*'i hemotsüaniinile (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH). Suure annuse korral oli järglaste seerumis surrogaatantikeha tase alla 1,5% emaslooma seerumi tasemest. Annuse 20 mg/kg korral täheldati emasloomade järglastel viljakuse vähenemise suundumust.

Emastel ja isastel hiirtel, kellele manustati subkutaanselt hiire CD3-vastast surrogaatantikeha annustes kuni 20 mg/kg, viljakus ja reproduktiivne võimekus ei muutunud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

DinaatriumvesinikfosfaatNaatriumdivesinikfosfaatPolüsorbaat 80 (E 433)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Teizeildi ei tohi infundeerida sama intravenoosse liini kaudu samaaegselt teiste ravimitega.

Kokkusobimatud materjalid

- Etüleen-propüleenid kopolümeerid (EPC) ja polüpropüleenid (PP) intravenoosse infusiooni kotid
- Valguskindlad infusioonikomplektid
- Teizeildi annuse < 68 mikrogrammi korral: polüetüleen (PE) ja polüolefiin (PO) segu.
- Teizeildi annuse < 240 mikrogrammi korral: etüleenvinüülatsetaadist (EVA) kotid.
- Klaasviaalid või klaasist süstlad lõpliku lahjenduse valmistamiseks ja infusiooniks.

Ravimpreparaat tuleb ette valmistada ja manustada vastavalt lõikudes 4.2 ja 6.6 toodud juhistele.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast lahjendamist

i.v. infusioonikotid

Ravimi kasutusaegne stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C). Mitte hoida külmkapis.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Süstlapõhised infusioonid

Ravimi kasutusaegne stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C) ja sellele järgnevalt kuni 6 tundi toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C).

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida püstiasendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Teizeild on saadaval:

2 ml kontsentratsioonina, mis sisaldab 2 mg teplizumabi 1. tüüpi borosilikaatklaasist 2 ml viaalis, millel on butüülkummist kork ja alumiiniumkate sinise polüpropüleenist eemaldatava korgiga. Pakendis on 1, 10 või 14 viaali.

0,5 ml kontsentratsioonina, mis sisaldab 0,5 mg teplizumabi 1. tüüpi borosilikaatklaasist 2 ml viaalis, millel on butüülkummist kork ja alumiiniumkate oranži polüpropüleenist eemaldatava korgiga. Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosse manustamise ettevalmistamine

- Enne kasutamist tuleb Teizeildi lahjendada. Lahjendusprotsess on kaheetapiline.
- Kontrollige viaali (viaale) enne kasutamist visuaalselt (lahus peab olema selge ja värvitu). Ärge kasutage viaali, kui on näha tahkeid osakesi või värvuse muutust.
- Lahjendamisel kasutage aseptilist tehnikat. Üks viaal on ette nähtud ainult ühekordseks annuseks.
- Alustage infusiooni kohe pärast lahjendamist. Kui te ei kasuta lahjendatud infusioonilahust kohe, säilitage seda vastavalt etteantud juhistele (vt lõik 6.3).

Annuse arvutamine:

- Arvutage patsiendi kehapindala (BSA) (nt Mostelleri valemi abil) enne ravi.
- Arvutage patsiendi kehapindala põhjal annus vastavalt ravipäevale (vt lõik 4.2).

$$\text{Annus (x mcg)} = \text{Ööpäevane annus} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Määrake patsiendi kehapindala ja arvutatud annuse põhjal kasutatav(ad) viaal(id).

1. etapp. Esialgne lahjendus (1:10)

- Enne lahjenduse valmistamist kontrollige viaali etiketti.

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 2 mg/2 ml:

- Valmistage ette 18 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust:
 - o steriilses klaasviaalis
või
 - o steriilses polüvinüülkloriidi (PVC) ja di-(2-etüülheksüül)ftalaadi (DEHP) infusioonikotis
≤ 50 ml
või
 - o steriilses süstlas (polüpropüleen (PP), polükarbonaat (PC) või klaas)

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 0,5 mg/0,5 ml:

- Valmistage ette 4,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust:

- steriilses klaasviaalis
või
 - steriilses PVC ja DEHP infusioonikotis ≤ 25 ml
või
 - steriilses süstlas (PP, PC või klaas)
- Eemaldage viaalilt kork – see on ettevalmistamise algusaeg (vt lõik 6.3).

Kehapindalal põhinevast annustamisest lähtuvalt võib vaja minna rohkem kui ühte Teizeildi viaali.

Sel juhul, et tagada iga päeva koguanuse olemasolu ühes (1) infusioonikotis või süstlas:

- valmistage ette iga viaali jaoks eraldi esmased lahjenduslahused
- lisage arvutatud annuse kumulatiivne maht ühte infusioonikotti või süstlasse

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 2 mg/2 ml:

- Eemaldage viaalist 2 ml Teizeildi ja lisage see aeglaselt 18 ml-le naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Segage õrnalt, keerutades viaali aeglaselt või liigutades infusioonikotti või süstalt edasi-tagasi. Saadud 20 ml lahjendatud lahust sisaldab 100 mikrogrammi (mcg)/ml teplizumabi.

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 0,5 mg/0,5 ml:

- Eemaldage viaalist 0,5 ml Teizeildi ja lisage see aeglaselt 4,5 ml-le naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Segage õrnalt, keerutades viaali aeglaselt või liigutades infusioonikotti või süstalt edasi-tagasi. Saadud 5 ml lahjendatud lahust sisaldab 100 mikrogrammi (mcg)/ml teplizumabi.

Mõlema esitluse puhul:

- Arvutage Teizeildi 100 mcg/ml lahuse (valmistatud 1. etapis) maht, mida tuleb 2. etapis edasi lahjendada.

$$\text{Esialgse lahjenduse maht, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Annus (x mcg)}}{100}$$

2. etapp. Lõplik lahjendus

Lõplikult lahjendatud ravimi intravenoosseks manustamiseks on kaks erinevat meetodit: infusioonikoti või süstlapumba infusioon. Arvutage vajaoleva lahjendatud lahuse maht vastavalt valitud meetodile.

- 1. meetod: infusioonikott intravenoosseks manustamiseks:
 - Kasutades sobiva suurusega süstalt, tõmmake 100 mcg/ml lahusest välja selle päeva arvutatud annuse jaoks vajalik lahjendatud lahuse maht (vt 1. etapp. Esialgne lahjendus (1:10)).
 - Lisage annust sisaldava süstla sisu aeglaselt PVC-st ja DEHP-st infusioonikotti, mis sisaldab 25 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Liigutage infusioonikotti õrnalt edasi-tagasi, et lahus piisavalt seguneks. Ärge loksutage.
 - Infusiooni minimaalne kestus on 30 minutit. Patsiendi taluvuse huvides võib kiirust aeglustada.
- 2. meetod: süstal (PP või PC) intravenoosseks infusiooniks süstlapumba abil [kontsentratsioonivahemik 15 mcg/ml kuni 60 mcg/ml maksimaalse infusioonimahuga 60 ml]:
 - Määrake ravipäeva, annuse ja patsiendi kehapindala põhjal arvutatud annuse maksimaalne manustatav maht, kasutades minimaalset infusioonikontsentratsiooni 15 mcg/ml.

$$\text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml}) = \frac{\text{Annus (x mcg)}}{\text{Minimaalne infusioonikontsentratsioon 15 mcg/ml}}$$

- o Arvutage infusioonisüstlasse lisatava soolalahuse maht:

- a) kui arvatud maksimaalne manustatav maht on ≤ 60 ml:

$$\text{Maht}_{\text{soolalahus}}(\text{ml}) = \text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml}) - \text{maht}_{\text{esialgne lahendus, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Kui arvatud maksimaalne manustatav maht ületab 60 ml, on maksimaalse infusioonimaht piiratud 60 ml-ga.

$$\text{Maht}_{\text{soolalahus}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{maht}_{\text{esialgne lahendus, 1:10}}(\text{ml})$$

- o Mõõtke sobiv kogus soolalahust ja kandke see infusioonisüstlasse.
- o Sobiva suurusega süstlaga tõmmake välja ülalpool arvatud lahjendatud Teizeildi lahuse kogus (vt esialgse lahjenduse maht, 1:10) ja lisage see infusioonisüstlasse.
- o Liigutage infusioonisüstalt õrnalt edasi-tagasi, et lahus piisavalt seguneks. Ärge loksutage.
- o Kinnitage infusioonisüstal süstlapumba külge. Süstlapump peaks toetama kiirust alates 1 ml/tunnis.
- o Alustage infusiooni süstlapumbaga – **ärge suruge süstalt käsitsi**. Arvutage infusioonikiirus, et tagada selle kestvus vähemalt 30 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus peaks olema 2 ml/min (maksimaalselt 120 ml/tunnis). Tegelik kiirus varieerub sõltuvalt infusioonimahust, nagu allpool näidatud.

$$\text{Infusioonikiirus (ml/min)} = \frac{\text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml})}{30 \text{ minutit}}$$

- o Infusiooni minimaalne kestus on 30 minutit. Patsiendi taluvuse huvides võib kiirust vähendada.

Hävitamine

Kasutamata jäänud lahjendatud Teizeildi lahus PVC-st ja DEHP-st infusioonikotis, süstlas või steriilses klaasviaalis tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. jaanuar 2026

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Teizeildi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja kõik muud programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on anda teavet Teizeildi kasutamisega seotud riskide ja nende haldamise kohta.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Teizeildi turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel/hooldajatel, kes eeldatavalt Teizeildi välja kirjutavad, väljastavad ja kasutavad, juurdepääs järgmistele koolitus-/ohutuslastele materjalidele, mida levitatakse kutseorganisatsioonide kaudu:

- Tervishoiutöötajatele mõeldud riskide minimeerimise juhend: Tervishoiutöötaja juhend
- Patsientidele mõeldud riskide minimeerimise juhend: Patsiendi juhend

Tervishoiutöötaja juhend

Eesmärk on tagada (ravimi määramisel ja teplizumabiga ravi alustamisel) vestlus ravimit määrava/raviva tervishoiutöötaja ja patsiendi/seadusliku esindaja vahel teplizumabi raviga seotud spetsiifilise teabe ja oluliste soovitude osas. Need on seotud järgmiste ohutusprobleemidega:

- tsütokiinide vabanemise sündroom,
- lümfoopenia,
- rasked infektsioonid.

Tervishoiutöötaja juhend sisaldab järgmisi põhielemente:

- teave patsientide premedikatsiooni, täisverepildi ja maksaensüümide jälgimise vajaduse kohta enne ravi, ravi ajal või pärast ravi,
- juhised vaksineerimiseks enne või pärast ravi.

Patsiendi juhend

Selle juhendi eesmärk on, et teplizumabiga ravitavad patsiendid ja nende seaduslikud esindajad teaksid teplizumabi kasutamisega seotud riske ja oskaksid ära tunda nende riskidele viitavaid nähte ja sümptomeid.

Ravi alustamisel annab tervishoiutöötaja patsiendile/tema seaduslikule esindajale patsiendi juhendi (mida patsient peab alles hoidma ja jagama teiste tema raviga seotud tervishoiutöötajatega).

Tervishoiutöötajad saavad selle patsiendijuhendi alla laadida riikides, kus see on saadaval.

Patsiendijuhend aitab patsiendil tuvastada järgmisi ohutusprobleeme:

- tsütokiinide vabanemise sündroom,
- lümfoopenia,
- rasked infektsioonid.

Patsiendijuhend sisaldab järgmisi põhielemente:

- teave patsiendi harimiseks nähtude/sümptomite kohta, mis võivad viidata neile riskidele, ja nõue, et patsient teavitaks neist viivitamatult oma arsti või meditsiiniõde, kui need tekivad,
- juhised vaksineerimiseks enne või pärast ravi,
- soovitus patsientidele/seaduslikule esindajale lugeda hoolikalt pakendi infolehte.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teizeild 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
teplizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2 mg teplizumabi 2 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi. Lisateavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal, 2 mg/2 ml
10 viaali, 2 mg/2 ml
14 viaali, 2 mg/2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
[Lisatav QR-kood]
teizeild.info.sanofi

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaja kohta pärast lahjendamist lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida püstiasendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/25/1998/001 1 viaal
EU/1/25/1998/002 10 viaali
EU/1/25/1998/003 14 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teizeild 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
teplizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,5 mg teplizumabi 0,5 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat, polüsorbaat 80 (E 433),
naatriumkloriid, süstevesi. Lisateavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal, 0,5 mg/0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
[Lisatav QR-kood]
teizeild.info.sanofi

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaja kohta pärast lahjendamist lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida püstiasendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/25/1998/004 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Teizeild 1 mg/ml steriilne kontsentraat
teplizumabum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

2 mg/2 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Teizeild 1 mg/ml steriilne kontsentraat
teplizumabum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 mg/0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Teizeild 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat teplizumab (*teplizumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Teizeild ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Teizeildi kasutamist
3. Kuidas Teizeildi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Teizeildi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Teizeild ja milleks seda kasutatakse

Teizeild on ravim, mis sisaldab toimeainena teplizumabi. Teplizumab on monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis on loodud sihtmärki ära tundma ja sellega seonduma.

Teizeildi kasutatakse täiskasvanutel ja lastel vanuses 8 aastat ja vanemad, kellel on 1. tüüpi diabeedi 2. staadium. Nendel patsientidel kasutatakse seda 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi tekke edasilükkamiseks.

1. tüüpi diabeet on autoimmuunhaigus, mis tekib siis, kui teie enda immuunsüsteem (keha loomulik kaitsevõime) ründab ekslikult kõhunäärme rakke (nn beetarakke), mis toodavad insuliini (hormoon, mis kontrollib glükoosi (suhkru) hulka veres). Aja jooksul viib see insuliini täieliku puudumiseni organismis.

1. tüüpi diabeet areneb kolmes etapis. 1. tüüpi diabeedi 1. staadiumi korral on teie veresuhkru tase normaalne ja teil ei ole mingeid sümptomeid. 1. tüüpi diabeedi 2. staadiumi korral hakkab teie veresuhkru tase suurenema ja muutub normist kõrgemaks. 1. tüüpi diabeedi 3. staadiumi korral ei suuda teie organism ise toota piisavalt insuliini veresuhkru kontrollimiseks ja te vajate seisundi haldamiseks insuliinravi.

Enne Teizeildiga ravi alustamist kinnitab arst, et teil on 1. tüüpi diabeedi 2. staadium, veendudes, et teil on kahe või enama autoantikeha (immuunsüsteemi poolt toodetud valk, mis näitab kõhunäärme beetarakkude autoimmuunset hävimist) analüüs positiivne ja teil on düsglükeemia ilma püsivalt kõrge veresuhkru tasemeta (väljendunud hüperglükeemia).

Teizeildi toimeaine teplizumab seondub T-rakkude (valgete vereliblede tüüp) pinnal oleva aktiveeriva molekuliga, mida tuntakse kui CD3. CD3-ga seondudes deaktiveerib teplizumab T-rakud, mis ründavad ja hävitavad beetarakke, mis aitab säilitada beetarakkude funktsiooni ja aeglustab 1. tüüpi diabeedi progresseerumist.

Kui teil on küsimusi Teizeildi toimemehhanismi või Teizeildiga ravimise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Teizeildi kasutamist

Teizeildi ei tohi kasutada

- kui olete teplizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Teizeildi manustamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga kõikidest oma tervises seisunditest, sealhulgas kui teil on:

- tõsine infektsioon – või infektsioon, mis ei kao ära või kordub pidevalt.
- olete hiljuti vaktsineeritud või plaanite seda teha. Teizeild võib mõjutada vaktsiini toimet. Enne vaktsineerimist teavitage oma arsti, meditsiiniõde või apteekrit, et teid ravitakse Teizeildiga. Sõltuvalt vaktsiini tüübist ütleb arst teile enne ja pärast Teizeildiga ravi, millal võite vaktsiini ohutult saada.

Pärast Teizeildi manustamist

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, lihasvalu (müalgia), liigesvalu (artralgia) või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres, mis võivad olla tsütokiinide vabanemise sündroomiks nimetatava tõsise seisundi nähud ja sümptomid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, hingeldus, valu rinnakeres, lümfisõlmede turse või valulik, paistes ja soe moodustis (abstsess). Need võivad olla infektsiooni sümptomid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- nõgestõbi, lööve, liigese valu või -turse, sügelus, peelingus, vilistav hingamine, hingamisraskused või keele ja huulte turse. Need võivad olla allergiliste reaktsioonide sümptomid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teizeild võib vähendada teie lümfotsüütide arvu, mis on teatud tüüpi valged verelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Enne Teizeildiga ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst vereanalüüse, et kontrollida teie maksa ja täisverepilti.

Patsiendi juhend

Arst annab teile patsiendi juhendi, mis sisaldab teavet võimalike kõrvaltoimete, nende sümptomite kohta ja juhiseid, mida nende tekkimisel teha. Lugege seda hoolikalt ja küsige oma arstilt, kui teil on ravi kohta küsimusi.

Lapsed

Teizeildi ohutus ja efektiivsus alla 8-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Teizeild

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Teizeild võib kahjustada teie sündimata last.

- Teizeildi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Informeerige oma arsti, meditsiiniõde või apteekrit, kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha. Ei ole teada, kas Teizeild eritub rinnapiima ja kas see võib teie last kahjustada.

- Soovitatav on imetamine lõpetada Teizeildiga ravi ajal ja 30 päeva jooksul pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teizeildil on vähene mõju teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui tunnete end väsinuna (kurnatuna) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), ärge juhtige autot ega käsitse masinaid enne, kui olete seda oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga arutanud.

Teizeild sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80-t

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 0,10 mg polüsorbaat 80-t ühes 2 ml viaalis ja 0,025 mg polüsorbaat 80-t ühes 0,5 ml viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Teizeildi kasutada

Teizeildi peab teile manustama tervishoiutöötaja, kellel on juurdepääs asjakohasele meditsiinilisele abile tõsiste kõrvaltoimete raviks. Teizeildi manustatakse infusioonina (tilgana) veeni (intravenoosselt (i.v.)).

Teie arst määrab teie Teizeildi annuse teie kehapindala põhjal, mis on teie naha kogupinna mõõtmine.

Kui tihti Teizeildi manustatakse

Teile manustatakse infusiooni üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul. Üks infusioon kestab vähemalt 30 minutit.

Esimese 5 ravipäeva jooksul annab arst või meditsiiniõe teile suu kaudu teisi ravimeid, et vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkimise riski.

Nende ravimite hulka kuuluvad:

- ibuprofeen või naprokseen – või muud palavikuvastased ravimid, näiteks paratsetamool
- antihistamiin – allergiate raviks kasutatav ravim
- iiveldusvastane ravim.

Kui teile manustatakse Teizeildi rohkem, kui ette nähtud

Kui teile manustatakse liiga palju Teizeildi, ravib ja jälgib arst kõiki teie võimalikke kõrvaltoimeid.

Kui Teizeild infusioon jääb vahele

Kui te jätate planeeritud infusiooni vahele, jätkab arst või meditsiiniõe ravi järgmisel planeeritud päeval. Te ei saa samal päeval kahte infusiooni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teizeildiga ravi ajal ja pärast seda kontrollib arst või meditsiiniõe teid tõsiste kõrvaltoimete ja muude kõrvaltoimete suhtes ning ravib teid vastavalt vajadusele.

Tõsised kõrvaltoimed

Teavitage oma arsti või meditsiiniõe kohe, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arvu vähenemine, mõõdetakse vereanalüüsides.

- See võib juhtuda pärast esimest annust.
- See võib mõjutada teie keha võimet infektsioonidega võidelda.
- Lümfotsüütide arvu pikem ja raskem vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Teizeildi kasutamist“).
- Teie lümfotsüütide arv peaks pärast Teizeildiga ravi viiendat annust normaliseeruma.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Selle nähud ja sümptomid võivad tekkida ravi esimese 5 päeva jooksul ja nende hulka võivad kuuluda:

- palavik
- väsimustunne
- lihas- ja liigesvalu
- iiveldus
- peavalu
- maksaensüümide ja bilirubiini (punaste verelibledel laguprodukt) sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- infektsioonid, mille sümptomiteks on palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, oksendamine, köha, hingeldus, valu rindkeres, lümfisõlmede turse või valulik, paistes ja soe moodustis (abstsess)
- ülitundlikkus, mille sümptomiteks on nõgestõbi, lööve, liigese valu või turse, sügelus, pearinglus, vilistav hingamine, hingamisraskused või keele ja huulte turse.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- trombotsüütide (vere hüübimist soodustavad komponendid) madal tase (trombotsütopeenia)
- neutrofiilide (teatud tüüpi valged verelibled) madal tase (neutropeenia)
- valgete verelibledel madal tase (leukopeenia)
- hemoglobiini (punastes verelibledes sisalduv valk, mis transpordib organismis hapnikku) sisalduse vähenemine
- peavalu
- oksendamine
- iiveldus
- maksaensüümide sisalduse suurenemine
- lööve
- sügelus (pruuritus)
- palavik (pürekсія)
- väsimustunne (kurnatus)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- eosinofiilide (teatud tüüpi valged verelibled) sisalduse suurenemine (eosinofiilia)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- bilirubiinisisalduse suurenemine
- sügelev nahk
- punased ja sügelevad kõrgeenenud muhud (nõgestõbi)
- naha ketendus
- külmavärinad

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata)

- mononukleoosi (Epsteini-Barri viirus) taasaktiveerumine
- valu
- haigus

Teie arst või meditsiiniõde võib ravi peatada või lõpetada, kui teil tekivad maksaprobleemid, tõsine infektsioon või kui teie vereanalüüsi näitajad püsivad liiga madalad.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Teizeildi säilitada

Selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud ravimi õige hävitamise eest vastutab teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Järgnev teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Mitte lasta viaalidel külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida püstiasendis.

Pärast lahjendamist

i.v. infusioonikotid

Ravimi kasutusaegne stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C). Mitte hoida külmkapis.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Süstlapõhised infusioonid

Ravimi kasutusaegne stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C) ja sellele järgnevalt kuni 6 tundi toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C).

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Teizeild sisaldab

- Toimeaine on teplizumab.
- Üks viaal sisaldab kas 2 mg või 0,5 mg teplizumabi.
- Teised koostisosad (abiained) on dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumdivesinikfosfaat, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2 „Teizeild sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80-t“).

Kuidas Teizeild välja näeb ja pakendi sisu

Teizeild on infusioonilahuse kontsentraat viaalis (1 mg/ml). See on selge värvitu lahus. Teizeild on saadaval pappkarbis, mis sisaldab 1, 10 või 14 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Intravenoosse manustamise ettevalmistamine

- Enne kasutamist tuleb Teizeild lahjendada. Lahjendusprotsess on kaheetapiline.
- Kontrollige viaali (viaale) enne kasutamist visuaalselt (lahus peab olema selge ja värvitu). Ärge kasutage viaali, kui on näha tahkeid osakesi või värvuse muutust.
- Lahjendamisel kasutage aseptilist tehnikat. Üks viaal on ette nähtud ainult ühekordseks annuseks.

- Alustage infusiooni kohe pärast lahjendamist. Kui te ei kasuta lahjendatud infusioonilahust kohe, säilitage seda vastavalt etteantud juhiste (vt pakendi infoleht, lõik „Kuidas Teizeildi säilitada“).

Annuse arvutamine:

- Arvutage patsiendi kehapindala (BSA) (nt Mostelleri valemi abil) enne ravi.
- Arvutage patsiendi kehapindala põhjal annus vastavalt ravipäevale (vt lõik 4.2).

$$\text{Annus (x mcg)} = \text{Ööpäevane annus} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Määrake patsiendi kehapindala ja arvutatud annuse põhjal kasutatav(ad) viaal(id).

1. etapp. Esialgne lahjendus (1:10)

- Enne lahjenduse valmistamist kontrollige viaali etiketti.

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 2 mg/2 ml:

- Valmistage ette 18 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust:
 - o steriilses klaasviaalis
või
 - o steriilses polüvinüülkloriidi (PVC) ja di-(2-etüülheksüül)ftalaadi (DEHP) infusioonikotis ≤ 50 ml
või
 - o steriilses süstlas (polüpropüleen (PP), polükarbonaat (PC) või klaas)

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 0,5 mg/0,5 ml:

- Valmistage ette 4,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust:
 - o steriilses klaasviaalis
või
 - o steriilses PVC ja DEHP infusioonikotis ≤ 25 ml
või
 - o steriilses süstlas (PP, PC või klaas)

- Eemaldage viaalilt kork – see on ettevalmistamise algusaeg (vt lõik 6.3).

Kehapindalal põhinevast annustamisest lähtuvalt võib vaja minna rohkem kui ühte Teizeildi viaali.

Sel juhul, et tagada iga päeva koguannuse olemasolu ühes (1) infusioonikotis või süstlas:

- o valmistage ette iga viaali jaoks eraldi esmased lahjenduslahused
- o lisage arvutatud annuse kumulatiivne maht ühte infusioonikotti või süstlasse

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 2 mg/2 ml:

- Eemaldage viaalist 2 ml Teizeildi ja lisage see aeglaselt 18 ml-le naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Segage õrnalt, keerutades viaali aeglaselt või liigutades infusioonikotti või süstalt edasi-tagasi. Saadud 20 ml lahjendatud lahust sisaldab 100 mikrogrammi (mcg)/ml teplizumabi.

Kui kasutate viaali, mis sisaldab 0,5 mg/0,5 ml:

- Eemaldage viaalist 0,5 ml Teizeildi ja lisage see aeglaselt 4,5 ml-le naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Segage õrnalt, keerutades viaali aeglaselt või liigutades infusioonikotti või süstalt edasi-tagasi. Saadud 5 ml lahjendatud lahust sisaldab 100 mikrogrammi (mcg)/ml teplizumabi.

Mõlema esitluse puhul:

- Arvutage Teizeildi 100 mcg/ml lahuse (valmistatud 1. etapis) maht, mida tuleb 2. etapis edasi lahjendada.

$$\text{Esialgse lahjenduse maht, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Annus (x mcg)}}{100}$$

2. etapp. Lõplik lahendus

Lõplikult lahjendatud ravimi intravenoosseks manustamiseks on kaks erinevat meetodit: infusioonikoti või süstlapumba infusioon. Arvutage vajaoleva lahjendatud lahuse maht vastavalt valitud meetodile.

- 1. meetod: infusioonikott intravenoosseks manustamiseks:
 - o Kasutades sobiva suurusega süstalt, tõmmake 100 mcg/ml lahusest välja selle päeva arvutatud annuse jaoks vajalik lahjendatud lahuse maht (vt 1. etapp. Esialgne lahendus (1:10)).
 - o Lisage annust sisaldava süstla sisu aeglaselt PVC-st ja DEHP-st infusioonikotti, mis sisaldab 25 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Liigutage infusioonikotti õrnalt edasi-tagasi, et lahus piisavalt seguneks. Ärge loksutage.
 - o Infusiooni minimaalne kestus on 30 minutit. Patsiendi taluvuse huvides võib kiirust aeglustada.
- 2. meetod: süstal (PP või PC) intravenoosseks infusiooniks süstlapumba abil [kontsentratsioonivahemik 15 mcg/ml kuni 60 mcg/ml maksimaalse infusioonimahuga 60 ml]:
 - o Määrake ravipäeva, annuse ja patsiendi kehapiindala põhjal arvutatud annuse maksimaalne manustatav maht, kasutades minimaalset infusioonikontsentratsiooni 15 mcg/ml.

$$\text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml}) = \frac{\text{Annus (x mcg)}}{\text{Minimaalne infusioonikontsentratsioon 15 mcg/ml}}$$

- o Arvutage infusioonisüstlasse lisatava soolalahuse maht:
 - a) kui arvutatud maksimaalne manustatav maht on ≤ 60 ml:

$$\text{Maht}_{\text{soolalahus}}(\text{ml}) = \text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml}) - \text{maht}_{\text{esialgne lahendus, 1:10}}(\text{ml})$$
 - b) Kui arvutatud maksimaalne manustatav maht ületab 60 ml, on maksimaalse infusioonimaht piiratud 60 ml-ga.

$$\text{Maht}_{\text{soolalahus}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{maht}_{\text{esialgne lahendus, 1:10}}(\text{ml})$$
- o Mõõtki sobiv kogus soolalahust ja kandke see infusioonisüstlasse.
- o Sobiva suurusega süstlaga tõmmake välja ülalpool arvutatud lahjendatud Teizeildi lahuse kogus (vt esialgse lahjenduse maht, 1:10) ja lisage see infusioonisüstlasse.
- o Liigutage infusioonisüstalt õrnalt edasi-tagasi, et lahus piisavalt seguneks. Ärge loksutage.
- o Kinnitage infusioonisüstal süstlapumba külge. Süstlapump peaks toetama kiirust alates 1 ml/tunnis.
- o Alustage infusiooni süstlapumbaga – **ärge suruge süstalt käsitsi**. Arvutage infusioonikiirus, et tagada selle kestvus vähemalt 30 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus peaks olema 2 ml/min (maksimaalselt 120 ml/tunnis). Tegelik kiirus varieerub sõltuvalt infusioonimahust, nagu allpool näidatud.

$$\text{Infusioonikiirus (ml/min)} = \frac{\text{Maht}_{\text{infusioon}}(\text{ml})}{30 \text{ minutit}}$$

- o Infusiooni minimaalne kestus on 30 minutit. Patsiendi taluvuse huvides võib kiirust vähendada.

Hävitamine

Kasutamata jäänud lahjendatud Teizeildi lahus PVC-st ja DEHP-st infusioonikotis, süstlas või steriilses klaasviaalis tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.