

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Teizeild 1 mg/1 mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de téplizumab.

Chaque flacon contient 2 mg de téplizumab dans 2 mL de solution à diluer (2 mg/2 mL).

Téplizumab est un anticorps monoclonal (IgG1 kappa humanisé) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 7,45 mg de sodium et 0,10 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Teizeild est indiqué pour retarder l'apparition du diabète de type 1 (DT1) de stade 3 chez les adultes et enfants à partir de 8 ans atteints de DT1 de stade 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Teizeild doit être administré par un professionnel de santé ayant accès à un soutien médical approprié pour gérer les réactions indésirables sévères potentielles.

Évaluation en laboratoire et vaccination avant l'initiation

- Avant de débiter le traitement par Teizeild, il est indispensable d'obtenir une numération formule sanguine et un dosage des enzymes hépatiques.
- L'utilisation de Teizeild n'est pas recommandée chez les patients présentant (voir rubrique 4.4) :
 - Une numération lymphocytaire inférieure à $1,0 \times 10^9$ lymphocytes/L
 - Une hémoglobine inférieure à 100 g/L
 - Un nombre de plaquettes inférieur à 100×10^9 plaquettes/L
 - Un nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,5 \times 10^9$ neutrophiles/L
 - Une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou une bilirubine supérieure à 1,5 fois la LSN
 - Des signes biologiques ou cliniques d'infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalovirus (CMV)
 - Une infection grave ou une infection chronique active autre que des infections cutanées localisées
- Tous les vaccins appropriés à l'âge doivent être administrés avant de commencer Teizeild (voir rubrique 4.4 pour des conseils détaillés).

Prémédication

Une prémédication doit être utilisée avant la perfusion de Teizeild durant au moins les 5 premiers jours de traitement par : (1) un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou du paracétamol, (2) un antihistaminique, et (3) envisager l'utilisation d'un antiémétique (voir rubrique 4.4). Des doses supplémentaires de prémédication doivent être administrées si nécessaire.

Posologie

Teizeild doit être administré par perfusion intraveineuse (sur une durée minimale de 30 minutes), selon une dose basée sur la surface corporelle (SC), une fois par jour pendant 14 jours consécutifs comme suit :

- Jour 1 : 65 mcg/m²
- Jour 2 : 125 mcg/m²
- Jour 3 : 250 mcg/m²
- Jour 4 : 500 mcg/m²
- Jours 5 à 14 : 1 030 mcg/m²

Dose(s) oubliée(s)

En cas d'oubli d'une perfusion prévue de Teizeild, le traitement doit être repris en administrant toutes les doses restantes les jours consécutifs suivants pour compléter le cycle de traitement de 14 jours.

Arrêt du traitement

Une interruption temporaire du traitement peut être nécessaire selon la gravité des anomalies de laboratoire. Sur la base du jugement clinique, le traitement doit être suspendu si le nombre de plaquettes, le nombre de neutrophiles ou le taux d'hémoglobine diminue de façon significative.

L'interruption de traitement ne doit pas dépasser 3 jours. Le traitement peut être repris en administrant toutes les doses restantes sur les jours consécutifs pour compléter le cycle de traitement de 14 jours

(ex. si les doses sont manquées aux jours 4 et 5, le traitement peut reprendre au jour 6 avec la dose spécifiée pour le jour 4).

Le traitement doit être définitivement arrêté si :

- Les enzymes hépatiques sont élevées (ALAT ou ASAT supérieures à 5 fois la LSN) ou la bilirubine est supérieure à 3 fois la LSN
- Une lymphopénie sévère prolongée ($< 0,5 \times 10^9$ lymphocytes/L durant 1 semaine ou plus) est observée
- Une diminution cliniquement pertinente (décision du médecin basée sur les données individuelles du patient) du nombre de plaquettes, du nombre de neutrophiles ou du taux d'hémoglobine pendant 3 jours consécutifs est constatée
- Une infection grave se développe

Pour plus d'informations, voir les sections 4.4 et 4.8.

Populations particulières

Patients âgés

Les études cliniques n'ont pas inclus de patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

Un ajustement de la dose basé sur la surface corporelle (SC) est nécessaire pour normaliser l'exposition à Teizeild en fonction des variations de poids corporel (voir Posologie et rubrique 5.2).

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de Teizeild chez les enfants de moins de 8 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Teizeild doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée minimale de 30 minutes. Deux doses ne doivent pas être administrées le même jour.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de relargage des cytokines

Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) a été observé dans les essais cliniques chez des patients traités par téplizumab pendant la période de traitement et jusqu'à 28 jours après la dernière administration du médicament (voir rubrique 4.8). Les manifestations du SRC incluaient fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, arthralgies, augmentation des alanines aminotransférases (ALAT), augmentation des aspartates aminotransférases (ASAT) et augmentation de la bilirubine totale. Ces manifestations sont généralement survenues au cours des 5 premiers jours de traitement (voir rubrique 4.8).

Pour atténuer le SRC :

- des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des antiémétiques doivent être administrés avant le traitement (voir rubrique 4.2).
- les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être surveillées pendant le traitement, de manière plus fréquente la première semaine de traitement. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui développent une élévation des ALAT ou des ASAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou une bilirubine supérieure à 3 fois la LSN.
- les symptômes du SRC peuvent être traités par des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des antiémétiques. En cas de développement d'un SRC sévère, une interruption temporaire de traitement pendant 1 à 2 jours doit être envisagée (les doses restantes pour compléter le cycle de 14 jours doivent être administrées les jours suivants consécutifs). Si le SRC ne s'améliore pas ou si le SRC réapparaît malgré l'interruption temporaire, l'arrêt du traitement peut être justifié.

Infections graves

Des infections bactériennes et virales sont survenues chez des patients traités par Teizeild incluant gastro-entérite, cellulite, pneumonie, abcès, sepsis (voir rubrique 4.8). L'utilisation de Teizeild n'est pas recommandée chez les patients présentant une infection grave active ou une infection chronique autre que des infections cutanées localisées. Les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement. Si une infection grave se développe, un traitement approprié doit être donné et le traitement par Teizeild doit être interrompu.

Lymphopénie

Dans les essais cliniques, 75 % des patients traités par Teizeild ont développé une lymphopénie. Chez la plupart des patients ayant présenté une lymphopénie, les taux de lymphocytes ont commencé à se rétablir après le cinquième jour de traitement et sont revenus aux valeurs pré-traitement dans les deux semaines suivant la fin du traitement et sans interruption de dose (voir rubrique 4.8).

Le nombre de globules blancs doit être surveillé pendant la période de traitement. Si une lymphopénie sévère prolongée ($<0,5 \times 10^9$ cellules/L pendant une durée d'au moins 1 semaine) se développe, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant maladie sérique, angioœdème, urticaire, rash, vomissements et bronchospasme, sont survenues chez des patients traités par Teizeild. Des réactions cutanées généralisées et d'anaphylaxie ont été rapportées chez au moins un patient (voir rubrique 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, le traitement par Teizeild doit être interrompu et un traitement doit être administré rapidement.

Vaccinations

La sécurité de l'immunisation avec des vaccins vivants atténués chez les patients traités par Teizeild n'a pas été étudiée. De plus, Teizeild peut interférer avec la réponse immunitaire à la vaccination et diminuer l'efficacité du vaccin.

- Tous les vaccins requis selon l'âge du patient doivent être administrés avant de démarrer le traitement par Teizeild (voir rubrique 4.2).
- Les vaccins inactivés ou à ARNm ne sont pas recommandés dans les 2 semaines précédant le traitement, pendant le traitement, ou jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement.
- Les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés dans les 8 semaines précédant le traitement, pendant le traitement, ou jusqu'à 52 semaines après la fin du traitement.

Surveillance de la glycémie

La glycémie ainsi que les signes et symptômes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie doivent être surveillés et le diabète pris en charge, conformément aux recommandations de pratique clinique en vigueur.

Autres considérations

Les patients ne doivent pas avoir de diabète de type 2 (DT2) ou de dysglycémie secondaire liée à une condition autre que le DT1 (par exemple, diabète secondaire à des médicaments ou à une chirurgie, diabète monogénique).

Documents additionnels de réduction du risque

Les professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des patients traités par Teizeild doivent prendre connaissance des guides disponibles pour garantir une utilisation appropriée de ce produit et informer les patients des risques potentiels associés à l'utilisation de Teizeild.

- Guide de minimisation des risques pour les professionnels de la santé : Guide destiné aux professionnels de la santé
- Guide de minimisation des risques pour les patients : Guide patient – document remis aux patients par les professionnels de la santé

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Teizeild est administré dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6).

Polysorbate 80

Ce médicament contient 0,10 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon, ce qui équivaut à 0,05 mg/mL. Les polysorbates peuvent entraîner des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Teizeild doit être administré avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant associé à des anomalies hépatiques significatives, des cytopénies et d'autres modulateurs immunitaires.

Un syndrome de relargage de cytokines accompagné d'une légère et transitoire augmentation des concentrations d'IL-6 peut survenir avec Teizeild.

Teizeild ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses significatives médiées par le cytochrome P450.

Teizeild peut interférer avec la réponse immunitaire à la vaccination (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec téplizumab et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement. Teizeild n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du téplizumab chez les femmes enceintes. Les études chez les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Teizeild n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le téplizumab est excrété dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques chez les animaux suggèrent une excrétion du téplizumab dans le lait des souris allaitantes (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Teizeild et pendant 30 jours après la dernière dose du traitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets du téplizumab sur la fertilité. La fertilité et la capacité de reproduction n'ont pas été affectées chez les souris femelles et mâles ayant reçu un anticorps murin anti-CD3 de substitution (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Teizeild a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue a été rapportée (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la lymphopénie (75%), la leucopénie (58%), la neutropénie (37%) et le rash (36%). L'effet indésirable grave le plus fréquent était le syndrome de relargage de cytokines (0,9%). Les autres effets indésirables graves comprenaient l'augmentation de l'alanine aminotransférase (0,2%), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (0,2%), la lymphopénie (0,2%), la neutropénie (0,2%) et l'infection (0,2%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients lors de l'analyse poolée des données de sécurité des études cliniques et de l'utilisation après commercialisation sont présentés dans le Tableau 1 par classe de systèmes d'organes MedDRA et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition : très fréquent : ($\geq 1/10$), fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare : ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminée
Infections et infestations			Infections ¹	Reactivation du virus Epstein-Barr
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, Thrombocytopénie, Leucopénie, Neutropénie, Hémoglobine diminuée	Eosinophilie		

Classes de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminée
Affections du système immunitaire		Syndrome de relargage des cytokines	Hypersensibilité ¹	
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections gastro-intestinales	Vomissement, Nausées	Diarrhée, Douleur abdominale		
Affections hépato-biliaires	Alanine aminotransférase augmentée, Aspartate aminotransférase augmentée	Bilirubine augmentée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, Prurit	Rash maculo-papuleux, Rash prurigineux, Urticaire, Exfoliation cutanée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, Fatigue	Frissons		Douleur, Sensation de malaise

¹ Notifié comme grave – voir « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Dans l'étude TN-10, un SRC a été rapporté chez 2 % des patients traités par Teizeild.

Dans le pool de 7 essais cliniques, 6% des patients traités par Teizeild ont développé un SRC. Chez 14 % de ces patients, le SRC a été rapporté comme grave (voir rubrique 4.4). Des élévations des transaminases hépatiques ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par Teizeild ayant présenté un SRC.

Infections graves

Dans l'étude TN-10, des infections graves (cellulite, gastro-entérite, pneumonie, infections des plaies) ont été rapportées chez 9 % des patients traités par Teizeild.

Dans le pool de 7 essais cliniques, des infections graves ont été rapportées chez 3,1% des patients traités par Teizeild, notamment gastro-entérite, cellulite, pneumonie, abcès, sepsis et mononucléose infectieuse.

Lymphopénie

Dans l'étude TN-10, une lymphopénie a été rapportée chez 73% des patients traités par Teizeild. Le nadir moyen du nombre de lymphocytes est survenu au 5^{ème} jour de traitement, avec une évolution favorable et un retour à la valeur de base à la semaine 6 (voir rubrique 4.4).

Dans le pool de 7 essais cliniques, une lymphopénie sévère ($< 0,5 \times 10^9$ cellules/L) durant 1 semaine ou plus est survenue chez 2% des patients traités par Teizeild et 0,5% des patients ont définitivement arrêté le traitement en raison d'une lymphopénie.

Rash et réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec Teizeild dans l'étude TN-10. Une maladie sérique a été observée chez 2 % des patients traités par Teizeild.

Chez les patients inclus dans l'ensemble des 7 essais cliniques :

- Une anaphylaxie (avec hypoxie et bronchospasme) a été observée chez un patient traité par Teizeild qui a été hospitalisé.
- Un angioœdème (périorbitaire et facial) a été observé chez 0,2 % des patients traités par Teizeild.
- Un œdème périphérique et généralisé a été rapporté chez 1,2 % des patients traités par Teizeild.
- Un rash a été observé chez 36 % des patients traités par Teizeild. 0,3 % des patients traités par Teizeild ont présenté un rash grave.
- Une urticaire a été rapportée chez 2,7 % des patients traités par Teizeild.
- Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 1% des patients traités par Teizeild. Moins de 0,1% des patients traités par Teizeild ont présenté une réaction d'hypersensibilité grave.

Hémoglobine diminuée et thrombocytopénie

Dans le pool des 7 essais cliniques, une hémoglobine diminuée a été rapportée chez 23 % des patients traités par Teizeild, et une thrombocytopénie a été rapportée chez 17 % des patients traités par Teizeild; une évolution favorable a été observée dans les 2 à 4 semaines. Dans les essais cliniques, 1,2 % des patients traités par Teizeild ont arrêté le traitement en raison d'une hémoglobine inférieure à 85 g/L (ou une diminution de plus de 20 g/L jusqu' à une valeur inférieure à 100 g/L), et 1 % ont arrêté Teizeild en raison d'un nombre de plaquettes inférieur à 50×10^9 plaquettes/L.

Élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine ont été observées chez des patients traités par Teizeild, à la fois dans le contexte de SRC et chez des patients sans SRC. Dans les analyses biologiques, 7,8 % des patients traités par Teizeild ont présenté un pic d'ALAT supérieur à 3 fois la LSN. Pour les ASAT, 5,3% des patients traités par Teizeild ont présenté un pic d'ASAT supérieur à 3 fois la LSN. La plupart des élévations des enzymes hépatiques ont été transitoires et ont disparu 1 à 2 semaines après le traitement.

Immunogénicité

L'incidence observée des anticorps anti-médicament (AAM) dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du dosage. Les différences dans les méthodes de dosage empêchent des comparaisons significatives de l'incidence des anticorps anti-médicament dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps anti-médicament dans d'autres études.

Dans l'étude contrôlée versus placebo menée chez des patients à partir de 8 ans ayant un DT1 de stade 2 (étude TN-10) (voir rubrique 5.1), environ 57 % des patients traités par Teizeild ont développé des anticorps anti-téplizumab, dont 46 % ont développé des anticorps neutralisants.

Les données sont insuffisantes pour caractériser les effets des anticorps anti-médicament sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou l'efficacité de Teizeild.

Population pédiatrique

Les données d'immunogénicité chez les enfants de moins de 8 ans n'ont pas été établies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

Il n'y a aucune donnée clinique sur les conséquences d'un surdosage en téplizumab.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Teizeild. En cas de surdosage le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et toutes les mesures de surveillance appropriées doivent être prises immédiatement. Une évaluation clinique doit être réalisée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : autres médicaments utilisés dans le diabète, Code ATC : A10XX01

Mécanisme d'action

Le téplizumab se lie au CD3 (un antigène de surface présent sur les lymphocytes T) et retarde la progression de la maladie chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) de stade 2. Le mécanisme peut impliquer une signalisation agoniste partielle conduisant à la désactivation des lymphocytes T CD8⁺ autoréactifs et réduire la destruction des cellules bêta médiée par le système immunitaire. Le téplizumab entraîne une augmentation de la proportion de lymphocytes T CD8⁺ présentant des signes d'épuisement dans le sang périphérique.

Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques ont montré que le téplizumab se lie aux molécules CD3 à la surface des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ pendant le traitement, suivi d'une internalisation du complexe téplizumab/CD3 depuis la surface des lymphocytes T. Les effets pharmacodynamiques comprennent une lymphopénie en l'absence de déplétion des lymphocytes T avec un nadir au 5^{ème} jour de traitement, lors d'une cure de 14 jours de traitement par téplizumab (voir rubrique 4.4). La relation entre l'exposition au téplizumab et la réponse pharmacodynamique dans le temps en termes de sécurité et d'efficacité du téplizumab n'a pas été entièrement caractérisée.

Population cible

Le téplizumab est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 8 ans et plus qui ont un diagnostic de DT1 de stade 2.

DT1 de stade 2 confirmé par :

- Au moins deux auto-anticorps positifs dirigés contre les îlots pancréatiques
- Dysglycémie sans hyperglycémie manifeste

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du téplizumab a été étudiée dans l'essai suivant :

Étude TN-10

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 76 patients âgés de 8 à 49 ans ayant un DT1 de stade 2. Le DT1 de stade 2 a été défini comme présentant les deux caractéristiques suivantes :

1. Deux ou plusieurs des auto-anticorps des îlots pancréatiques suivants :
 - Auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65 (GAD)
 - Auto-anticorps anti-insuline (IAA)
 - Auto-anticorps anti-antigène 2 associé à l'insulinome (IA-2A)
 - Auto-anticorps du transporteur de zinc 8 (ZnT8)
 - Auto-anticorps anti-îlots (ICA)
2. Dysglycémie lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale

Dans cette étude, les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir du téplizumab ou un placebo une fois par jour en perfusion intraveineuse pendant 14 jours. Les 2 groupes de traitement étaient :

- Groupe 1 : perfusions intraveineuse quotidiennes de 51 microgrammes/m², 103 microgrammes/m², 207 microgrammes/m² et 413 microgrammes/m² du jour 0 au jour 3, respectivement, et 1 dose de 826 microgrammes/m² du jour 4 au jour 13. La dose totale pour le traitement de 14 jours était d'environ 9 034 microgrammes/m².
- Groupe 2 : perfusions intraveineuse quotidiennes de placebo uniquement.

Les patients du groupe téplizumab avaient une exposition totale au médicament comparable à celle obtenue avec la posologie totale recommandée de téplizumab (voir rubrique 4.2). Le critère principal d'efficacité dans cette étude était le délai entre la randomisation et le diagnostic de DT1 de stade 3.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans cette étude, 45 % étaient des femmes et l'âge médian était de 14 ans (72 % avaient < 18 ans). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques à l'inclusion des patients adultes et pédiatriques âgés de 8 ans et plus atteints de DT1 de stade 2 (Étude TN-10)¹

	Téplizumab N=44	Placebo N=32
Tranche d'âge		
≥ 18 years	34%	19%
< 18 years	66%	81%
Quartiles du groupe d'âge pédiatrique		
8 à < 11 ans	21%	25%
11 à < 14 ans	27%	31%
14 à < 18 ans	18%	25%
Glucose, mg/dL²		
médiane (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minutes, médiane (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minutes, médiane (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minutes, médiane (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minutes, médiane (min, max)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
médiane (min, max)	5.2 (4.6, 6.1)	5.3 (4.3, 5.6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 et DR4	25%	22%
DR3 uniquement	23%	25%
DR4 uniquement	36%	44%
Ni DR3 et DR4	11%	9%
Manquant	5%	0
Auto-anticorps positifs		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Auto-anticorps positifs (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Population en intention de traiter (ITT)

² Les données de glucose correspondent à l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) issues du test de tolérance au glucose par voie orale.

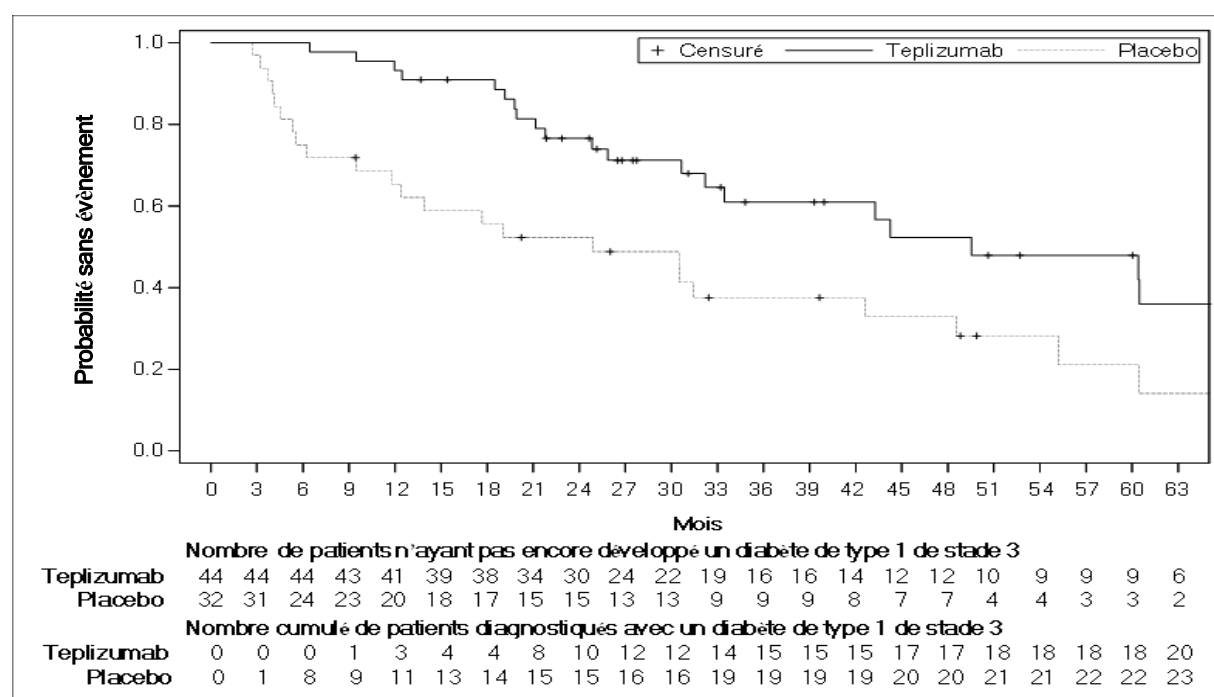
Abréviations : HbA1c=hémoglobine A1c, ET=écart-type, HLA=antigène leucocytaire humain, GAD65=auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65 (GAD), IAA=auto-anticorps anti-insuline, IA-2A=auto-anticorps anti-antigène 2 associé à l'insulinome, ZnT8=auto-anticorps anti-transporteur de zinc 8, ICA=auto-anticorps anti-cellules des îlots.

Résultats d'efficacité

Dans l'étude TN-10, un DT1 de stade 3 a été diagnostiqué chez 20 (45 %) des patients traités par téplizumab et chez 23 (72 %) des patients ayant reçu le placebo. Un modèle de Cox à risques proportionnels, stratifié lors de la randomisation en fonction de l'âge et du statut du test oral de tolérance au glucose, a démontré que le délai médian entre la randomisation et le diagnostic de DT1 de stade 3 était de 50 mois dans le groupe téplizumab et de 25 mois dans le groupe placebo, pour une différence de 25 mois. Avec une durée médiane de suivi de 51 mois, le traitement par téplizumab a entraîné un retard statistiquement significatif dans le développement du DT1 de stade 3, avec un rapport de risque de 0,41 (IC à 95 % : 0,22 à 0,78 ; $p=0,0066$) (Figure 1).

L'étude TN-10 n'a pas été conçue pour évaluer s'il existait des différences d'efficacité entre les sous-groupes en fonction des caractéristiques démographiques ou des caractéristiques de la maladie à l'inclusion.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'au diagnostic de DT1 de stade 3 chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 8 ans et plus atteints de DT1 de stade 2 par groupe de traitement (Étude TN-10)¹



¹ Population en intention de traiter (ITT)

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Teizeild contenant du téplizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention du diabète de type 1 (DT1) de stade 3 conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations à l'état d'équilibre du téplizumab ne devraient pas être atteintes pendant les 14 jours de traitement par téplizumab.

Absorption

Il n'y a pas d'information sur l'absorption puisque le téplizumab est administré par voie intraveineuse.

Distribution

Aucune étude de liaison aux protéines n'a été réalisée car le téplizumab est un anticorps monoclonal.

Biotransformation

Il est attendu que le téplizumab soit métabolisé en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination

La demi-vie moyenne apparente du téplizumab est d'environ 3 jours.

Populations particulières

Âge

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du téplizumab n'a été observée en fonction de l'âge (8 à 35 ans).

Sexe

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du téplizumab n'a été observée en fonction du sexe.

Race

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du téplizumab n'a été observée en fonction de l'origine ethnique (Blancs, Asiatiques).

Poids corporel

La posologie basée sur la surface corporelle normalise l'exposition au téplizumab en fonction du poids corporel.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique du téplizumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique du téplizumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du téplizumab chez les enfants de moins de 8 ans n'a pas été établie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique, y compris mutagène, du téplizumab. En tant qu'anticorps, le téplizumab ne devrait pas interagir directement avec l'ADN. Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène du téplizumab. Sur la

base de l'évaluation de la balance des preuves et du mode d'action immunomodulateur à long terme proposé, un risque de cancérogénicité très faible ne peut être totalement exclu.

Toxicité sur le développement et la reproduction

Des études précliniques menées chez la souris à l'aide d'un anticorps de substitution dirigé contre le CD3 murin indiquent des effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse et le développement embryonnaire/fœtal.

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal chez des souris gestantes par injection sous-cutanée à différentes doses de 0, 0,03, 0,3 ou 20 mg/kg au 6^{ème}, 10^{ème} et 14^{ème} jour de gestation, une augmentation de la perte post-implantation est survenue dans le groupe 20 mg/kg en présence d'une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité sur le développement pré et postnatal chez des souris gestantes ayant reçu tous les 3 jours, du 6^{ème} jour de gestation au 19^{ème} jour d'allaitement, des doses de 0 ; 0,3 ; 3 ou 20 mg/kg, aucune toxicité maternelle ou incidence accrue de pertes post-implantation n'a été observée. Des réductions des populations de lymphocytes T et des augmentations des lymphocytes B, ainsi qu'une réduction de la réponse immunitaire adaptative à l'hémocyanine de *Megathura crenulata* (KLH) ont été observées chez la progéniture aux jours postnataux 35 et 84 à 20 mg/kg. L'anticorps de substitution était présent dans le sérum de la progéniture à des concentrations inférieures à 1,5 % de celles du sérum maternel à la dose élevée. Une tendance à la réduction de la fertilité a été observée chez la progéniture de mères ayant reçu de l'anticorps de substitution murin jusqu'à 20 mg/kg.

La fertilité et les performances de reproduction n'ont pas été affectées chez les souris femelles et mâles ayant reçu un anticorps de substitution anti-CD3 murin administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique
Phosphate monosodique
Polysorbate 80 (E 433)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Teizeild ne doit pas être perfusé simultanément dans la même ligne intraveineuse que d'autres médicaments.

Matériaux incompatibles :

- Poches de perfusion intraveineuse en copolymère éthylène-propylène (CEP) et polypropylène (PP)
- Sets de perfusion protégés de la lumière
- Pour les doses de Teizeild < 68 microgrammes : polyéthylène (PE) et mélange de polyoléfinés (PO).

Ce médicament doit être préparé et administré conformément aux instructions détaillées dans les rubriques 4.2 et 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après dilution

Poches de perfusion IV

La stabilité chimique, physique et microbienne en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé que le produit soit utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 6 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Perfusions à l'aide de seringue

La stabilité chimique, physique et microbienne en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures dans des conditions réfrigérées (2 °C à 8 °C), suivies de 6 heures maximum à température ambiante (15 °C à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé que le produit soit utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 heures dans des conditions réfrigérées (2 °C à 8 °C), suivies de 6 heures maximum à température ambiante (15 °C à 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver en position verticale.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Teizeild est fourni dans un flacon en verre borosilicaté de type 1 de 2 mL avec un bouchon en caoutchouc butyle et un opercule en aluminium muni d'un capuchon amovible en polypropylène coloré.

Boîtes de 1, 10 ou 14 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation pour administration intraveineuse

- Teizeild doit être dilué avant utilisation. Cela nécessite un processus de dilution en deux étapes.
- En préparation de la dilution, inspecter visuellement le flacon avant utilisation (la solution doit être limpide et incolore). Ne pas utiliser en présence de particules ou de coloration.
- Préparer en utilisant une technique aseptique. Chaque flacon est destiné à un usage unique.
- Commencer la perfusion immédiatement après dilution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution diluée pour perfusion (voir rubrique 6.3).

Étape 1 : Dilution initiale (1:10)

- Préparer 18 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans :

- Un flacon en verre stérile
ou
 - Une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) avec di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) stérile
ou
 - Une seringue stérile (polypropylène (PP), polycarbonate (PC) ou verre)
- Retirer le capuchon du flacon - c'est le moment du début de la préparation (voir rubrique 6.3).

En fonction des exigences de dosage basées sur la surface corporelle (SC) (par ex., > 1,94 m²), deux (2) flacons de Teizeild peuvent être nécessaires pour les jours 5 à 14.

Dans ce cas, pour s'assurer que la dose complète pour chaque jour est contenue dans une (1) poche de perfusion ou seringue :

- Préparer deux (2) solutions de dilution
 - Ajouter le volume cumulé pour la dose calculée dans une seule poche de perfusion ou seringue
- Prélever 2 mL de Teizeild du flacon et ajouter lentement aux 18 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Mélanger doucement en faisant tourner lentement le flacon ou en basculant la poche de perfusion ou la seringue. La solution diluée résultante de 20 mL contient 100 microgrammes (mcg)/mL de téplizumab.
 - Calculer la surface corporelle du patient (ex. en utilisant la formule de Mosteller) avant le traitement.
 - En utilisant la surface corporelle du patient, calculer la dose en fonction du jour de traitement (voir rubrique 4.2).

$$\text{Dose (x mcg)} = \text{dose journalière} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

- Calculer le volume de solution de Teizeild à 100 mcg/mL (préparée à l'étape 1) à diluer davantage à l'étape 2.

$$\text{Volume de première dilution, 1:10 (mL)} = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{100}$$

Étape 2 : Dilution finale

Il existe deux méthodes différentes pour l'administration intraveineuse de la dilution finale : poche de perfusion ou perfusion par pompe à seringue. Utiliser le calcul approprié en fonction de la méthode choisie.

- Poche de perfusion pour administration intraveineuse :
 - À l'aide d'une seringue de taille appropriée (par ex. 5 mL), prélever le volume de solution diluée requis pour la dose calculée du jour à partir de la solution à 100 mcg/mL (voir Étape 1 : Dilution initiale, (1:10)).
 - Ajouter lentement le contenu de la seringue contenant la dose à une poche de perfusion en PVC avec DEHP contenant 25 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Basculer doucement la poche de perfusion pour assurer un mélange suffisant de la solution. Ne pas agiter.
 - L'administration de la perfusion a une durée minimale de 30 minutes. Le débit peut être ralenti en fonction de la tolérance du patient.
- Seringue (PP, PC ou verre) pour perfusion intraveineuse via une pompe à seringue [gamme de concentration 15 mcg/mL à 60 mcg/mL] :

- Calculer le volume maximal pouvant être administré pour la dose calculée (en fonction du jour de traitement, de la dose et de la SC du patient) en utilisant une concentration de perfusion minimale de 15 mcg/mL.

$$Volume_{perfusion}(mL) = \frac{Dose (x mcg)}{Concentration de perfusion minimale 15 mcg/mL}$$

- Calculer le volume de solution saline à ajouter à la seringue de perfusion :

a) Si le volume maximal calculé à administrer est ≤ 60 mL :

$$Volume_{saline}(mL) = Volume_{perfusion}(mL) - Volume_{première dilution, 1:10}(mL)$$

b) Si le volume maximal calculé à administrer dépasse 60 mL - le volume maximal de perfusion est plafonné à 60 mL

$$Volume_{saline}(mL) = 60 mL - Volume_{première dilution, 1:10}(mL)$$

- Mesurer le volume approprié de solution saline et le transférer dans la seringue de perfusion.
- À l'aide d'une seringue de taille appropriée (par ex. 5 mL), prélever le volume de solution diluée de Teizeild calculé ci-dessus (voir volume de dilution initiale, 1:10) et l'ajouter à la seringue de perfusion.
- Basculer doucement la seringue de perfusion pour assurer un mélange suffisant de la solution. Ne pas agiter.
- Fixer la seringue de perfusion à une pompe à seringue. La pompe à seringue doit supporter des débits aussi bas que 1 mL/heure.
- Exécuter la perfusion avec la pompe à seringue - **ne pas pousser manuellement la seringue**. Calculer le débit de perfusion (pour assurer un minimum de 30 minutes). Le débit de perfusion maximal doit être de 2 mL/min (maximum 120 mL/heure). Le débit réel variera en fonction du volume de perfusion, comme indiqué ci-dessous.

$$taux perfusion (mL/minute) = \frac{Volume_{perfusion}(mL)}{30 minutes}$$

- L'administration de la perfusion a une durée minimale de 30 minutes. Le débit peut être ralenti en fonction de la tolérance du patient.

Ces étapes peuvent être suivies si un flacon en verre stérile est utilisé pour la préparation de la dilution au lieu d'une seringue (pour la perfusion intraveineuse via une pompe à seringue). Un surremplissage doit être pris en compte dans les calculs.

Elimination

La portion inutilisée de la solution diluée de Teizeild restante dans la poche de perfusion en PVC avec DEHP, la seringue ou le flacon en verre stérile doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Teizeild dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du programme

éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme éducatif vise à fournir des informations sur les risques associés à l'utilisation de Teizeild et sur la façon de les gérer.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où Teizeild est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Teizeild ont accès aux/reçoivent les outils éducatifs/de conseil en matière de sécurité suivants, à diffuser par l'intermédiaire des organismes professionnels :

- Guide de minimisation des risques pour les professionnels de santé : Guide destiné aux professionnels de santé
- Guide de minimisation des risques pour les patients : Guide patient

Guide du Professionnel de Santé

L'objectif est d'assurer (lors de la prescription et de l'initiation du traitement par téplizumab) un échange entre les professionnels de santé prescripteurs/traitants et le patient/représentant légal concernant les informations spécifiques et les recommandations importantes liées au traitement par téplizumab. Celles-ci concernent les problèmes de sécurité suivants :

- Syndrome de relargage des cytokines,
- Lymphopénie,
- Infections graves.

Le guide du professionnel de santé comprend les éléments clés suivants :

- Informations relatives à l'obligation de prémédication des patients, au suivi de la numération sanguine complète, des enzymes hépatiques avant, pendant ou après le traitement,
- Recommandations pour la vaccination avant ou après le traitement.

Guide du Patient

L'objectif de ce guide est que les patients traités par téplizumab et leur représentant légal connaissent les risques liés à l'utilisation du téplizumab et puissent reconnaître les signes et symptômes indicatifs de ces risques.

Au moment de l'initiation du traitement, le guide du patient sera remis par les professionnels de santé au patient/représentant légal (que le patient devra conserver et pouvoir partager avec les autres professionnels de santé impliqués dans son traitement). Les professionnels de santé peuvent télécharger ce guide du patient dans les pays où il est disponible. Le guide du patient aide le patient à identifier les problèmes de sécurité suivants :

- Syndrome de relargage des cytokines,
- Lymphopénie,
- Infections graves.

Le guide du patient comprend les éléments clés suivants :

- Informations pour sensibiliser le patient aux signes/symptômes qui pourraient être indicatifs de ces risques et pour qu'il en informe immédiatement son médecin ou son infirmier/ère s'ils surviennent,
- Recommandations pour les vaccinations avant ou après le traitement,
- Recommandation pour les patients/représentants légaux de lire attentivement la notice d'information (NI).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Teizeild 1 mg/1 mL solution à diluer pour perfusion
téplizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 2 mg de téplizumab dans 2 mL de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique, phosphate monosodique, polysorbate 80 (E 433), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon, 2 mg/2 mL

10 flacons, 2 mg/2 mL

14 flacons, 2 mg/2 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour usage unique.

Voie intraveineuse après dilution.

Lire la notice avant utilisation.

[QR code à inclure]

teizeild.info.sanofi

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Voir la notice pour la durée de conservation après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1998/001 1 flacon
EU/1/25/1998/002 10 flacons
EU/1/25/1998/003 14 flacons

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Teizeild 1 mg/mL solution à diluer stérile
téplizumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg/2 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Teizeild 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion téplizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Teizeild et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teizeild
3. Comment Teizeild est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Teizeild
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Teizeild et dans quels cas est-il utilisé

Teizeild est un médicament qui contient la substance active téplizumab. Le téplizumab est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçue pour reconnaître et se fixer à une cible.

Teizeild est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 8 ans qui sont atteints de diabète de type 1 (DT1) de stade 2. Il est utilisé pour retarder l'apparition du DT1 de stade 3 chez ces patients.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui survient lorsque votre propre système immunitaire (la défense naturelle du corps) attaque par erreur les cellules du pancréas (appelées cellules bêta) qui fabriquent l'insuline (une hormone qui contrôle la quantité de glucose (sucre) dans le sang). Avec le temps, cela conduit à une absence totale d'insuline dans l'organisme.

Le DT1 se développe en trois stades. Au stade 1 du DT1, votre taux de glucose sanguin est normal et vous n'avez aucun symptôme. Au stade 2 du DT1, le taux de glucose sanguin commence à augmenter et devient anormal. Au stade 3 du DT1, votre corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline par lui-même pour contrôler votre taux de glucose sanguin et vous avez besoin d'un traitement par insuline pour contrôler votre glycémie.

Avant de commencer le traitement avec Teizeild, votre médecin confirmera que vous avez un DT1 de stade 2 en s'assurant que vous êtes positif à 2 auto-anticorps ou plus (un type de protéine produit par le système immunitaire indiquant la destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas) et que vous présentez une dysglycémie sans taux de glucose sanguin constamment élevés (hyperglycémie manifeste).

Le principe actif de Teizeild, téplizumab, se lie à une molécule d'activation présente à la surface des lymphocytes T (un type de globule blanc), appelée CD3. En se liant au CD3, le téplizumab module les lymphocytes T qui attaquent et détruisent les cellules bêta, ce qui contribuerait à préserver la fonction bêta-cellulaire et à ralentir la progression du DT1.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Teizeild ou sur votre traitement par Teizeild, adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teizeild

Ne prenez jamais Teizeild

- si vous êtes allergique au téplizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Teizeild, notamment si vous :

- avez une infection grave – ou une infection qui ne disparaît pas ou qui revient régulièrement.
- avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir un vaccin. Teizeild peut affecter l'efficacité d'un vaccin. Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien que vous êtes traité(e) par Teizeild avant de recevoir un vaccin. Selon le type de vaccin, votre médecin vous indiquera quand vous pourrez recevoir un vaccin en toute sécurité avant et après le traitement par Teizeild.

Après avoir pris Teizeild

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Fièvre, nausées, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires (myalgies), douleurs articulaires (arthralgies) ou augmentation des enzymes hépatiques dans votre sang, qui peuvent être des signes et symptômes d'une affection grave appelée syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).
- Fièvre, frissons, fatigue, nausées, vomissements, toux, essoufflement, douleur thoracique, ganglions lymphatiques enflés ou une masse douloureuse et enflée qui semble chaude (abcès). Ces symptômes peuvent être le signe d'une infection (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).
- Urticaire, rash, douleur ou gonflement articulaire, démangeaisons, vertiges, respiration sifflante, difficulté à respirer ou gonflement de la langue et des lèvres. Ces symptômes peuvent être le signe de réactions allergiques (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Teizeild peut diminuer votre nombre de lymphocytes, un type de globules blancs qui aide à combattre les infections (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier votre foie et votre numération sanguine complète avant de commencer le traitement et pendant le traitement par Teizeild.

Guide patient

Votre médecin vous remettra un guide patient qui contient des informations sur les effets indésirables éventuels, leurs symptômes et les instructions sur la conduite à tenir s'ils surviennent. Lisez-le attentivement et posez des questions à votre médecin si vous avez des interrogations concernant votre traitement.

Enfants

La sécurité et l'efficacité de Teizeild chez les enfants de moins de 8 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Teizeild

Informez votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous êtes enceinte si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, Teizeild peut nuire à votre bébé à naître.

- Teizeild n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si Teizeild passe dans le lait maternel et s'il peut nuire à votre bébé.

- Il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Teizeild et pendant 30 jours après la dernière dose du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Teizeild a des effets mineurs sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué(e) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »), ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines avant d'en avoir discuté avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Teizeild contient du sodium et du polysorbate 80

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,10 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon, ce qui équivaut à 0,05 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez des allergies connues.

3. Comment Teizeild est administré

Teizeild doit vous être administré par votre médecin ou infirmier/ère ayant accès à un support médical approprié nécessaire pour gérer les effets indésirables graves. Teizeild est administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine (intraveineuse, IV).

Votre médecin déterminera votre dose de Teizeild en fonction de votre surface corporelle, qui est une méthode de mesure de la surface totale de votre peau.

Fréquence d'administration de Teizeild

Vous recevrez une perfusion de Teizeild une fois par jour pendant 14 jours. Chaque perfusion durera au minimum 30 minutes.

Pendant les 5 premiers jours de traitement, votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnera d'autres médicaments par voie orale pour réduire votre risque de développer un syndrome de relargage de cytokines.

Ces médicaments comprennent :

- ibuprofène ou naproxène – ou d'autres médicaments tel que le paracétamol
- un antihistaminique – un médicament utilisé pour traiter les allergies
- un médicament contre les nausées.

Si vous recevez plus de Teizeild que vous ne le devriez

Si vous recevez trop de Teizeild, votre médecin traitera et surveillera vos effets indésirables.

Si vous manquez une perfusion de Teizeild

Si vous manquez une perfusion programmée, votre médecin ou votre infirmier/ère poursuivra votre traitement le jour programmé suivant. Vous ne recevrez pas 2 perfusions le même jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Pendant et après votre traitement par Teizeild, votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera les effets indésirables graves, ainsi que d'autres effets indésirables, et vous traitera si nécessaire.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

Diminution du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs), comme mesuré lors des analyses de sang.

- Cela peut survenir après votre première dose.
- Cela peut affecter la capacité de votre organisme à combattre les infections.
- Des diminutions plus longues et plus sévères des lymphocytes pourraient vous rendre plus vulnérable aux infections (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teizeild »).
- Votre nombre de globules blancs devrait commencer à se rétablir après le cinquième jour de traitement par Teizeild.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Les signes et symptômes peuvent apparaître au cours des 5 premiers jours de traitement et peuvent inclure :

- fièvre
- fatigue
- douleurs musculaires et articulaires
- nausées
- céphalées
- augmentation des enzymes du foie et de la bilirubine (un produit de dégradation des globules rouges) dans votre sang.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Infections, avec des symptômes tels que fièvre, frissons, fatigue, nausées, vomissements, toux, essoufflement, douleurs thoraciques, ganglions lymphatiques gonflés ou une masse douloureuse et gonflée qui est chaude au toucher (abcès)
- Hypersensibilité, avec des symptômes tels qu'urticaire, éruption cutanée (rash), douleur ou gonflement articulaire, démangeaisons, étourdissements, respiration sifflante, difficulté à respirer ou gonflement de la langue et des lèvres.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- Faibles taux de plaquettes sanguines, composants qui aident le sang à coaguler (thrombocytopénie)
- Faibles taux de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie)
- Faibles taux de globules blancs (leucopénie)
- Diminution de l'hémoglobine (la protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène dans l'organisme)
- Maux de tête
- Vomissements

- Nausées
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Éruption cutanée (rash)
- Démangeaisons (prurit)
- Fièvre (pyrexie)
- Sensation de fatigue (fatigue)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Augmentation des taux d'éosinophiles, un type de globules blancs (éosinophilie)
- Diarrhée
- Douleurs abdominales (ventre)
- Augmentation des taux de bilirubine
- Démangeaisons cutanées
- Bosses rouges et prurigineuses (urticaire)
- Desquamation de la peau
- Frissons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactivation de la mononucléose (virus d'Epstein-Barr)
- Douleur
- Sensation de malaise

Votre médecin ou votre infirmier/ère peut interrompre ou arrêter votre traitement si vous développez des problèmes hépatiques, une infection grave, ou si vos numérations sanguines restent trop basses.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Teizeild

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler les flacons.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conserver en position verticale.

Après dilution

Poches de perfusion IV

La stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant emploi

relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 6 heures à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Perfusions à l'aide de seringue

La stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures en conditions réfrigérées (2 °C à 8 °C), suivies de 6 heures maximum à température ambiante (15 °C à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 heures en conditions réfrigérées (2 °C à 8 °C), suivies de 6 heures maximum à température ambiante (15 °C à 25 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou infirmier/ère d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Teizeild

- La substance active est le téplizumab
- Un flacon contient 2 mg de téplizumab
- Les autres composants (excipients) sont le phosphate disodique, le phosphate monosodique, le polysorbate 80 (E 433), le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Teizeild contient du sodium et du polysorbate 80 »).

Comment se présente Teizeild et contenu de l'emballage extérieur

Teizeild est une solution à diluer pour perfusion en flacon (1 mg/mL). C'est une solution limpide et incolore. Teizeild est fourni dans un emballage en carton contenant 1, 10 ou 14 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation pour administration intraveineuse

- Teizeild doit être dilué avant utilisation. Cela nécessite un processus de dilution en deux étapes.
- En préparation de la dilution, inspectez visuellement le flacon avant utilisation (la solution fournie est limpide et incolore). N'utilisez pas si des particules ou une coloration sont observées.
- Préparez en utilisant une technique aseptique. Chaque flacon est destiné à un usage unique.
- Débuter la perfusion immédiatement après la dilution. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution diluée pour perfusion (voir la notice, rubrique « Comment conserver Teizeild »).

Étape 1 : Dilution initiale (1:10)

- Préparez 18 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans un :
 - Flacon en verre stérile
 - ou
 - Poche de perfusion stérile en polychlorure de vinyle (PVC) avec di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)
 - ou
 - Seringue stérile (polypropylène (PP), polycarbonate (PC) ou verre)
- Retirez le capuchon du flacon – c'est le moment de début de la préparation.

En fonction des exigences de dosage selon la surface corporelle (SC) (par exemple > 1,94 m²), deux (2) flacons de Teizeild peuvent être nécessaires pour les jours 5 à 14.

Dans ce cas, pour s'assurer que la dose complète pour chaque jour est contenue dans une (1) poche de perfusion ou seringue :

- Préparez deux (2) solutions de dilution
- Ajoutez le volume cumulé pour la dose calculée dans une seule poche de perfusion ou seringue
- Prélevez 2 mL de Teizeild du flacon et ajoutez lentement aux 18 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Mélangez doucement en faisant tourner lentement le flacon ou en basculant la poche de perfusion ou la seringue. La solution diluée de 20 mL qui en résulte contient 100 microgrammes (mcg)/mL de téplizumab.
- Calculez la SC du patient en utilisant la formule de Mosteller avant traitement.
- En utilisant la SC du patient, calculez la dose en fonction du jour de traitement (voir rubrique 4.2).

$$\text{Dose (x mcg)} = \text{Niveau de dosage quotidien} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

- Calculez le volume de solution de Teizeild à 100 mcg/mL (préparée à l'Étape 1) à diluer davantage à l'Étape 2.

$$\text{Volume de dilution initiale, 1:10 (mL)} = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{100}$$

Étape 2 : Dilution finale

Il existe deux méthodes différentes pour l'administration intraveineuse de la dilution finale : poche de perfusion ou perfusion par pompe à seringue. Utilisez le calcul approprié selon la méthode sélectionnée.

- Poche de perfusion pour administration intraveineuse :
 - À l'aide d'une seringue de taille appropriée (par ex 5 mL), prélevez le volume de solution diluée requis pour la dose calculée du jour à partir de la solution à 100 mcg/mL (voir Étape 1 : Dilution initiale, 1:10).
 - Ajoutez lentement le contenu de la seringue contenant la dose à une poche de perfusion en PVC avec DEHP contenant 25 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Basculez doucement la poche de perfusion pour assurer un mélange suffisant de la solution. Ne pas agiter.
 - L'administration de la perfusion a une durée minimale de 30 minutes. Le débit peut être ralenti en fonction de la tolérance du patient.
- Seringue (PP, PC ou verre) pour perfusion intraveineuse via une pompe à seringue [gamme de concentration de 15 mcg/mL à 60 mcg/mL] :

- Calculez le volume maximal pouvant être administré pour la dose calculée (en fonction du jour de traitement, de la dose et de la SC du patient) en utilisant une concentration de perfusion minimale de 15 mcg/mL.

$$\text{Volume}_{\text{perfusion}}(\text{mL}) = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{\text{Concentration minimale de perfusion 15 mcg/mL}}$$

- Calculez le volume de solution saline à ajouter à la seringue de perfusion :

- a) Si le volume maximal calculé à administrer est ≤ 60 mL :

$$\text{Volume}_{\text{Solution saline}}(\text{mL}) = \text{Volume}_{\text{Perfusion}}(\text{mL}) - \text{Volume}_{\text{dilution initiale, 1:10}}(\text{mL})$$

- b) Si le volume maximal calculé à administrer dépasse 60 mL – le volume maximal de perfusion est plafonné à 60 mL.

$$\text{Volume}_{\text{Solution saline}}(\text{mL}) = 60 \text{ mL} - \text{Volume}_{\text{Dilution initiale, 1:10}}(\text{mL})$$

- Mesurez le volume approprié de solution saline et transférez-le dans la seringue de perfusion.
- À l'aide d'une seringue de taille appropriée (par ex 5 mL), prélevez le volume de solution diluée de Teizeild calculé ci-dessus (voir volume de dilution initiale, 1:10) et ajoutez-le à la seringue de perfusion.
- Basculez doucement la seringue de perfusion pour assurer un mélange suffisant de la solution. Ne pas agiter.
- Fixez la seringue de perfusion à une pompe à seringue. La pompe à seringue doit supporter des débits aussi bas que 1 mL/heure.

- Exécutez la perfusion avec la pompe à seringue – **ne poussez pas manuellement la seringue**. Calculez le débit de perfusion (pour assurer un minimum de 30 minutes). Le débit maximal de perfusion doit être de 2 mL/min (maximum 120 mL/heure). Le débit réel variera en fonction du volume de perfusion, comme indiqué ci-dessous.

$$\text{Débit de perfusion (mL/minute)} = \frac{\text{Volume}_{\text{perfusion}}(\text{mL})}{30 \text{ minutes}}$$

- L'administration de la perfusion a une durée minimale de 30 minutes. Le débit peut être ralenti en fonction de la tolérance du patient.

Ces étapes peuvent être suivies si vous utilisez un flacon en verre stérile pour la préparation de la dilution au lieu d'une seringue (pour perfusion intraveineuse via une pompe à seringue). Un surremplissage doit être pris en compte dans les calculs.

Élimination

La portion non utilisée de la solution diluée de Teizeild restante dans la poche de perfusion en PVC contenant du DEHP, la seringue ou le flacon en verre stérile doit être éliminée.

Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.