

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg teplizumaba.

Jedna bočica sadrži 2 mg teplizumaba u 2 ml koncentrata (2 mg/2 ml).

Jedna bočica sadrži 0,5 mg teplizumaba u 0,5 ml koncentrata (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab je monoklonsko (humanizirano IgG1 kapa) protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica s 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju teplizumaba sadrži 7,45 mg natrija i 0,10 mg polisorbata 80.

Jedna bočica s 0,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju teplizumaba sadrži 1,86 mg natrija i 0,025 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teizeild je indiciran za odgodu nastupa stadija 3 šećerne bolesti tipa 1 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 ili više godina kojima je dijagnosticiran stadij 2 šećerne bolesti tipa 1.

4.2 Doziranje i način primjene

Teizeild mora primijeniti zdravstveni radnik kojemu je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje mogućih teških nuspojava.

Laboratorijska ocjena i cijepljenje prije uvođenja liječenja

- Prije uvođenja lijeka Teizeild potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku i izmjeriti vrijednosti jetrenih enzima.
- Primjena lijeka Teizeild ne preporučuje se u bolesnika koji imaju (vidjeti dio 4.4):
 - broj limfocita manji od $1,0 \times 10^9/l$
 - vrijednost hemoglobina nižu od 100 g/l

- o broj trombocita manji od $100 \times 10^9/l$
 - o apsolutan broj neutrofila manji od $1,5 \times 10^9/l$
 - o vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) >2 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili vrijednosti bilirubina $>1,5$ puta iznad GGN-a
 - o laboratorijske ili kliničke dokaze akutne infekcije Epstein-Barrovim virusom (EBV) ili citomegalovirusom (CMV)
 - o aktivnu ozbiljnu infekciju ili kroničnu aktivnu infekciju izuzev lokaliziranih kožnih infekcija
- Prije uvođenja lijeka Teizeild potrebno je primijeniti sva cjepiva predviđena za bolesnikovu dob (za detaljne upute vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Tijekom prvih 5 dana liječenja potrebno je prije infuzije lijeka Teizeild primijeniti premedikaciju: (1) nesteroidnim protuupalnim lijekom (NSAIL) ili paracetamolom, (2) antihistaminikom i (3) razmotriti primjenu antiemetika (vidjeti dio 4.4). Po potrebi treba primijeniti dodatne doze premedikacije.

Doziranje

Teizeild se primjenjuje intravenskom infuzijom (tijekom najmanje 30 minuta) u dozi koja se određuje na temelju tjelesne površine, i to jedanput na dan tijekom 14 uzastopnih dana prema sljedećem rasporedu:

- 1. dan: $65 \text{ mikrograma/m}^2$
- 2. dan: $125 \text{ mikrograma/m}^2$
- 3. dan: $250 \text{ mikrograma/m}^2$
- 4. dan: $500 \text{ mikrograma/m}^2$
- 5. - 14. dan: $1030 \text{ mikrograma/m}^2$

Propuštena(e) doza(e)

Ako bolesnik propusti planiranu infuziju lijeka Teizeild, liječenje treba nastaviti primjenom svih preostalih doza na uzastopne dane da bi se dovršio 14-dnevni ciklus liječenja.

Prekid liječenja

Liječenje će možda trebati privremeno prekinuti ovisno o težini odstupanja laboratorijskih nalaza. U skladu s kliničkom procjenom, liječenje treba privremeno prekinuti ako dođe do značajnog smanjenja broja trombocita, broja neutrofila ili vrijednosti hemoglobina.

Privremeni prekid liječenja ne smije trajati dulje od 3 dana. Liječenje se može nastaviti primjenom svih preostalih doza na uzastopne dane da bi se dovršio 14-dnevni ciklus liječenja (npr. ako bolesnik propusti dozu 4. i 5. dana, liječenje može nastaviti 6. dan primjenom doze predviđene za 4. dan).

Liječenje treba trajno prekinuti:

- ako su povišeni jetreni enzimi (ALT ili AST >5 puta iznad gornje granice normale) ili bilirubin >3 puta iznad gornje granice normale
- kod produljene teške limfopenije (limfociti $< 0,5 \times 10^9/l$ koja traje 1 tjedan ili dulje)
- kod klinički značajnog smanjenja broja trombocita, broja neutrofila ili vrijednosti hemoglobina tijekom 3 uzastopna dana (odluka liječnika na temelju podataka za pojedinog bolesnika)
- kod pojave ozbiljne infekcije

Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu sudjelovali stariji bolesnici (u dobi od 65 ili više godina).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Doziranje prema tjelesnoj površini nužno je kako bi se normalizirala izloženost lijeku Teizeild za različite tjelesne težine (vidjeti odlomak „Doziranje“ i dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Teizeild u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Teizeild se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom najmanje 30 minuta.

U istom se danu ne smiju primijeniti dvije doze.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i tekst na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali teplizumab opažen je sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), koji je zabilježen tijekom razdoblja liječenja i unutar 28 dana nakon primjene posljednje doze (vidjeti dio 4.8). Simptomi CRS-a uključivali su vrućicu, mučninu, umor, glavobolju, mialgiju, artralgiju, povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a i povišene vrijednosti ukupnog bilirubina. Ti su se simptomi obično javljali tijekom prvih 5 dana liječenja (vidjeti dio 4.8).

Za smanjenje rizika od CRS-a potrebno je:

- primijeniti antipiretike, antihistaminike i/ili antiemetike prije liječenja (vidjeti dio 4.2).
- pratiti vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina tijekom liječenja, i to češće unutar prvih tjedan dana. Liječenje treba trajno prekinuti u bolesnika kod kojih dođe do povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a >5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili vrijednosti bilirubina >3 puta iznad GGN-a.
- Simptome CRS-a treba liječiti antipireticima, antihistaminicima i/ili antiemeticima. U slučaju razvoja teškog oblika CRS-a treba razmotriti privremeni prekid liječenja u trajanju od 1 – 2 dana (a zatim primijeniti preostale doze na uzastopne dane da bi se dovršio 14-dnevni ciklus liječenja). Ako se CRS ne ublaži ili ako se ponovno javi unatoč privremenom prekidu primjene lijeka, liječenje će možda trebati trajno prekinuti.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Teizeild zabilježene su bakterijske i virusne infekcije, uključujući gastroenteritis, celulitis, pneumoniju, apsces i sepsu (vidjeti dio 4.8). Ne preporučuje se primjenjivati Teizeild u bolesnika s aktivnom ozbiljnom infekcijom ili kroničnom infekcijom izuzev lokaliziranih kožnih infekcija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije potrebno je uvesti odgovarajuće liječenje i trajno prekinuti primjenu lijeka Teizeild.

Limfopenija

U kliničkim se ispitivanjima kod 75 % bolesnika liječenih lijekom Teizeild razvila limfopenija. U većine bolesnika s limfopenijom razine limfocita počele su se normalizirati nakon 5. dana liječenja, da bi se unutar 2 tjedna nakon završetka liječenja vratile na početne razine, i to bez privremenog prekida primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja potrebno je je pratiti broj leukocita. U slučaju dugotrajne teške limfopenije ($< 0,5 \times 10^9$ stanica/l u trajanju od tjedan dana ili dulje) liječenje treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika liječenih lijekom Teizeild zabilježene su akutne reakcije preosjetljivosti, koje su uključivale serumsku bolest, angioedem, urtikariju, osip, povraćanje i bronhospazam. U najmanje jednog bolesnika zabilježene su generalizirane kožne reakcije i anafilaksa (vidjeti dio 4.8). U slučaju teških reakcija preosjetljivosti potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Teizeild i odmah uvesti odgovarajuće liječenje.

Cijepljenje

Sigurnost imunizacije živim atenuiranim cjepivima u bolesnika liječenih lijekom Teizeild nije se ispitala. Osim toga, Teizeild može utjecati na imunosni odgovor na cijepljenje i smanjiti djelotvornost cjepiva.

- Prije uvođenja lijeka Teizeild potrebno je provesti sva cijepljenja predviđena za bolesnikovu dob (vidjeti dio 4.2).
- Ne preporučuje se primjena inaktiviranih ili mRNA cjepiva unutar 2 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja te do 6 tjedana nakon završetka liječenja.
- Ne preporučuje se primjena živih atenuiranih cjepiva unutar 8 tjedana prije početka liječenja, tijekom liječenja te do 52 tjedana nakon završetka liječenja.

Praćenje razine glukoze

Potrebno je pratiti razine glukoze u krvi, kao i znakove i simptome hipoglikemije ili hiperglikemije, te liječiti šećernu bolest u skladu s važećim smjernicama za kliničku praksu.

Druga razmatranja

Bolesnici ne smiju imati šećernu bolest tipa 2 ni sekundarnu disglukemiju povezanu s nekom drugom bolešću osim šećerne bolesti tipa 1 (npr. šećernu bolest uzrokovanom lijekovima ili kirurškim zahvatom, monogensku šećernu bolest).

Edukacijski materijali/savjeti za sigurnu primjenu

Zdravstveni radnici koji sudjeluju u liječenju bolesnika koji primaju Teizeild moraju biti upoznati s dostupnim vodičima za sigurnu primjenu ovog lijeka i upozoriti bolesnike na moguće rizike povezane s liječenjem lijekom Teizeild.

- Vodič za minimizaciju rizika namijenjen zdravstvenim radnicima: Vodič za zdravstvene radnike
- Vodič za minimizaciju rizika namijenjen bolesnicima: Vodič za bolesnike – bolesnici će ga dobiti od zdravstvenih radnika

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Teizeild se primjenjuje u otopini natrijeva klorida za intravensku infuziju od 9 mg/ml (0,9%) (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,10 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 2 ml i 0,025 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 0,5 ml, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Teizeild treba primjenjivati uz oprez u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji se vezuju uz značajne poremećaje jetrene funkcije, citopenije ili druge imunomodulacijske učinke.

Kod primjene lijeka Teizeild može se javiti sindrom otpuštanja citokina praćen blagim i prolaznim povećanjem koncentracija interleukina 6 (IL-6).

Ne očekuje se da će Teizeild imati značajne interakcije s drugim lijekovima posredovane citokromom P450.

Teizeild može utjecati na imunosni odgovor na cijepljenje (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja teplizumabom i još 30 dana nakon posljednje doze tog lijeka. Ne preporučuje se primjena lijeka Teizeild u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni teplizumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena lijeka Teizeild u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teplizumab u majčino mlijeko u ljudi. Toksikološki podaci prikupljeni u životinja ukazuju na izlučivanje teplizumaba u mlijeko ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Teizeild i još 30 dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o utjecaju teplizumaba na plodnost. U ženki i mužjaka miševa koji su primali zamjensko protutijelo na mišji CD3 nisu opaženi učinci na plodnost i reproduktivnu sposobnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teizeild malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljen je umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su limfopenija (75%), leukopenija (58%), neutropenija (37%) i osip (36%). Najčešća ozbiljna nuspojava bio je sindrom otpuštanja citokina (0,9%). Druge ozbiljne nuspojave uključivale su povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (0,2%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (0,2%), limfopeniju (0,2%), neutropeniju (0,2%) i infekciju (0,2%).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave opažene u bolesnika obuhvaćenih analizom objedinjenih podataka o sigurnosti prikupljenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, koje su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			infekcije ¹	reaktivacija Epstein-Barrova virusa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, snižene vrijednosti hemoglobina	eozinofilija		
Poremećaji imunskog sustava		sindrom otpuštanja citokina	preosjetljivost ¹	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina	proljev, bol u abdomenu		
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	povišene vrijednosti bilirubina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, pruritus	makulopapularni osip, pruritički osip, urtikarija, ljuštenje kože		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, umor	zimica		bol, bolest

¹ Prijavljeno kao ozbiljna nuspojava – vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U ispitivanju TN-10 CRS je prijavljen u 2% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.

U objedinjenim podacima iz 7 kliničkih ispitivanja CRS je razvilo 6% bolesnika liječenih lijekom Teizeild. Kod 14% tih bolesnika CRS je prijavljen kao ozbiljna nuspojava (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom Teizeild koji su razvili CRS češće su opažene povišene vrijednosti jetrenih transaminaza.

Ozbiljne infekcije

U ispitivanju TN-10 ozbiljne infekcije (celulitis, gastroenteritis, pneumonija, infekcija rane) prijavljene su u 9% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.

U objedinjenim podacima iz 7 kliničkih ispitivanja ozbiljne infekcije, uključujući gastroenteritis, celulitis, pneumoniju, apsces, sepsu i infektivnu mononukleozu, prijavljene su u 3,1% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.

Limfopenija

U ispitivanju TN-10 limfopenija je prijavljena u 73% bolesnika liječenih lijekom Teizeild. Prosječno je najniži broj limfocita zabilježen 5. dana liječenja, uz oporavak i povratak na početnu vrijednost do 6. tjedna (vidjeti dio 4.4).

U objedinjenim podacima iz 7 kliničkih ispitivanja teška limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ stanica/l) u trajanju od tjedan ili više dana javila se u 2% bolesnika liječenih lijekom Teizeild, a 0,5% bolesnika trajno je prekinulo liječenje zbog limfopenije.

Osip i reakcije preosjetljivosti

Kod primjene lijeka Teizeild u ispitivanju TN-10 prijavljene su reakcije preosjetljivosti. U 2% bolesnika liječenih lijekom Teizeild prijavljena je serumska bolest.

U objedinjenim podacima iz 7 kliničkih ispitivanja:

- anafilaksija (praćena hipoksijom i bronhospazmom) opažena je u jednog bolesnika liječenog lijekom Teizeild, koji je bio hospitaliziran.
- angioedem (periorbitalnog područja i lica) opažen je u 0,2% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.
- periferni i generalizirani edem prijavljeni su u 1,2% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.
- osip je opažen u 36% bolesnika liječenih lijekom Teizeild, a njih 0,3% imalo je ozbiljan osip.
- urtikarija je prijavljena u 2,7% bolesnika liječenih lijekom Teizeild.
- reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 1% bolesnika liječenih lijekom Teizeild, a manje od 0,1% bolesnika liječenih lijekom Teizeild imalo je ozbiljnu reakciju preosjetljivosti.

Snižene vrijednosti hemoglobina i trombocitopenija

U objedinjenim podacima iz 7 kliničkih ispitivanja snižene vrijednosti hemoglobina prijavljene su u 23% bolesnika liječenih lijekom Teizeild, dok je trombocitopenija prijavljena u 17% bolesnika koji su primali taj lijek; oporavak je nastupio unutar 2 – 4 tjedna liječenja. U kliničkim je ispitivanjima 1,2% bolesnika trajno prekinulo liječenje lijekom Teizeild zbog vrijednosti hemoglobina manje od 85 g/l (ili smanjenja za više od 20 g/l do vrijednosti od < 100 g/l), dok je 1% njih trajno prekinulo liječenje lijekom Teizeild zbog broja trombocita manjeg od $50 \times 10^9/l$.

Povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina

U bolesnika liječenih lijekom Teizeild opažene su povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, koje su zabilježene i u bolesnika s CRS-om i u onih bez CRS-a. Prema rezultatima laboratorijske analize, u 7,8% bolesnika liječenih lijekom Teizeild vršne razine ALT-a bile su više od 3 puta iznad GGN-a, dok su vršne razine AST-a više od 3 puta iznad GGN-a opažene u 5,3% bolesnika liječenih lijekom Teizeild. Većina povišenja vrijednosti jetrenih enzima bila je prolazna i povukla se 1 – 2 tjedna nakon liječenja.

Imunogenost

Opažena incidencija protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) uvelike ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa. Razlike u metodama testiranja onemogućuju smislenu usporedbu incidencije protutijela na lijek u ispitivanjima opisanim u nastavku i incidencije protutijela na lijek u drugim ispitivanjima.

U placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika u dobi od 8 ili više godina sa stadijem 2 šećerne bolesti tipa 1 (ispitivanje TN-10) (vidjeti dio 5.1) u približno 57% bolesnika koji su primali Teizeild tijekom liječenja su se razvila protutijela na teplizumab, pri čemu je 46% tih bolesnika imalo neutralizirajuća protutijela.

Na temelju dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak o učincima protutijela na lijek na farmakokinetiku, farmakodinamiku ili učinkovitost lijeka Teizeild.

Pedijatrijska populacija

Imunogenost u djece mlađe od 8 godina nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem teplizumabom.

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Teizeild. U slučaju predoziranja potrebno je nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i odmah poduzeti sve odgovarajuće mjere. Treba se voditi kliničkom prosudbom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za šećernu bolest; ATK oznaka: A10XX01

Mehanizam djelovanja

Vezivanjem za CD3 (površinski antigen prisutan na T-limfocitima) teplizumab odgađa progresiju bolesti u bolesnika sa stadijem 2 šećerne bolesti tipa 1. Njegov mehanizam djelovanja mogao bi uključivati i djelomičnu agonističku signalizaciju kojom deaktivira autoreaktivne CD8+ T-limfocite i smanjuje imunološki posredovano uništavanje beta-stanica. Teplizumab povećava udio CD8+ T-stanica koje pokazuju znakove iscrpljenosti u perifernoj krvi.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja pokazala su da se tijekom liječenja teplizumab vezuje za molekule CD3 na površini CD4+ i CD8+ T-stanica, nakon čega kompleks koji čine teplizumab i CD3 s površine ulazi u T-stanicu. Farmakodinamički učinci uključuju prolaznu limfopeniju uz smanjenje broja cirkulirajućih T-stanica, koje najnižu razinu dosežu 5. dana 14-dnevnog ciklusa liječenja teplizumabom (vidjeti dio 4.4). Odnos između izloženosti teplizumabu i odgovora na liječenje te vremenski tijek farmakodinamičkog odgovora u pogledu sigurnosti i učinkovitosti teplizumaba nisu u potpunosti razjašnjeni.

Ciljana populacija bolesnika

Teizeild je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 ili više godina kojima je dijagnosticiran stadij 2 šećerne bolesti tipa 1.

Stadij 2 šećerne bolesti tipa 1 potvrđuje se na temelju:

- o pozitivnog nalaza najmanje dvije vrste autoprotutijela na stanice Langerhansovih otočića gušterače
- o disglikemije bez očite hiperglikemije

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost teplizumaba ocjenjivala se u sljedećem kliničkom ispitivanju:

Ispitivanje TN-10

Randomizirano, dvostruko slijepo, događajima vođeno, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u 76 bolesnika u dobi od 8 do 49 godina sa stadijem 2 šećerne bolesti tipa 1. Stadij 2 šećerne bolesti tipa 1 definirao se kao prisutnost obje od sljedećih značajki:

1. Dvije ili više od sljedećih vrsta autoprotutijela na stanice Langerhansovih otočića gušterače:
 - o autoprotutijela na dekarboksilazu glutamatne kiseline 65 (engl. *glutamic acid decarboxylase*, GAD)
 - o autoprotutijela na inzulin (engl. *insulin autoantibody*, IAA)
 - o autoprotutijela na s inzulinomom povezan antigen 2 (engl. *insulinoma-associated antigen 2 autoantibody*, IA-2A)
 - o autoprotutijela na prijenosnik cinka 8 (engl. *zinc transporter 8 autoantibody*, ZnT8)
 - o autoprotutijela na stanice Langerhansovih otočića (engl. *islet cell autoantibody*, ICA)
2. Disglikemija utvrđena oralnim testom opterećenja glukozom.

U ovom su ispitivanju bolesnici bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje teplizumaba ili placeba intravenskom infuzijom jedanput na dan tijekom 14 dana. Dvije liječene skupine bile su:

- skupina 1: dnevne intravenske doze od 51 mikrograma/m², 103 mikrograma/m², 207 mikrograma/m² odnosno 413 mikrograma/m² primijenjene od 0. do 3. dana ispitivanja te 1 doza od 826 mikrograma/m² primijenjena svakog dana od 4. do 13. dana ispitivanja. Ukupna doza primijenjena tijekom 14-dnevnog ciklusa liječenja iznosila je približno 9034 mikrograma/m².
- skupina 2: samo intravenski placebo

Ukupna izloženost lijeku u bolesnika koji su primali teplizumab bila je usporediva s ukupnom izloženosti lijeku koja se postiže primjenom preporučene ukupne doze teplizumaba (vidjeti dio 4.2). Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bilo je vrijeme od randomizacije do dijagnoze stadija 3 šećerne bolesti tipa 1.

Početne značajke bolesnika

U ovom je ispitivanju 45% ispitanika bilo ženskog spola, a medijan dobi iznosio je 14 godina (72% njih imalo je < 18 godina). Značajke bolesnika prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Početne značajke odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 ili više godina sa stadijem 2 šećerne bolesti tipa 1 (ispitivanje TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Dobna skupina		
≥ 18 godina	34%	19%
< 18 godina	66%	81%
Pedijatrijske dobne skupine po kvartilima		
8 do < 11 godina	21%	25%
11 do < 14 godina	27%	31%
14 do < 18 godina	18%	25%
Vrijednost glukoze, mg/dl²		
Medijan (minimum, maksimum)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
OGTT rezultat nakon 30 minuta, medijan (minimum, maksimum)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
OGTT rezultat nakon 60 minuta, medijan (minimum, maksimum)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
OGTT rezultat nakon 90 minuta, medijan (minimum, maksimum)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
OGTT rezultat nakon 120 minuta, medijan (minimum, maksimum)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA_{1c}, %		
Medijan (minimum, maksimum)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 i DR4	25%	22%
Samo DR3	23%	25%
Samo DR4	36%	44%
Ni DR3 ni DR4	11%	9%
Nije analizirano	5%	0
Vrsta autoprotutijela		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Pozitivan nalaz na autoprotutijela (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Populacija predviđena za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT).

² Podaci o vrijednosti glukoze odnose se na površinu ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme (engl. *area under the time-concentration curve*, AUC) utvrđene na temelju oralnog testa opterećenja glukozom.

Kratice: HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}, SD (engl. *standard deviation*) = standardno odstupanje, OGTT (engl. *oral glucose tolerance test*) = oralni test opterećenja glukozom; HLA = humani leukocitni antigen;

GAD65 = autoprotutijelo na dekarboksilazu glutamatne kiseline 65, IAA = autoprotutijelo na inzulin, IA-2A = autoprotutijelo na s inzulinomom povezan antigen 2, ZnT8 = autoprotutijelo na prijenosnik cinka 8, ICA = autoprotutijelo na citoplazmu stanica Langerhansovih otočića.

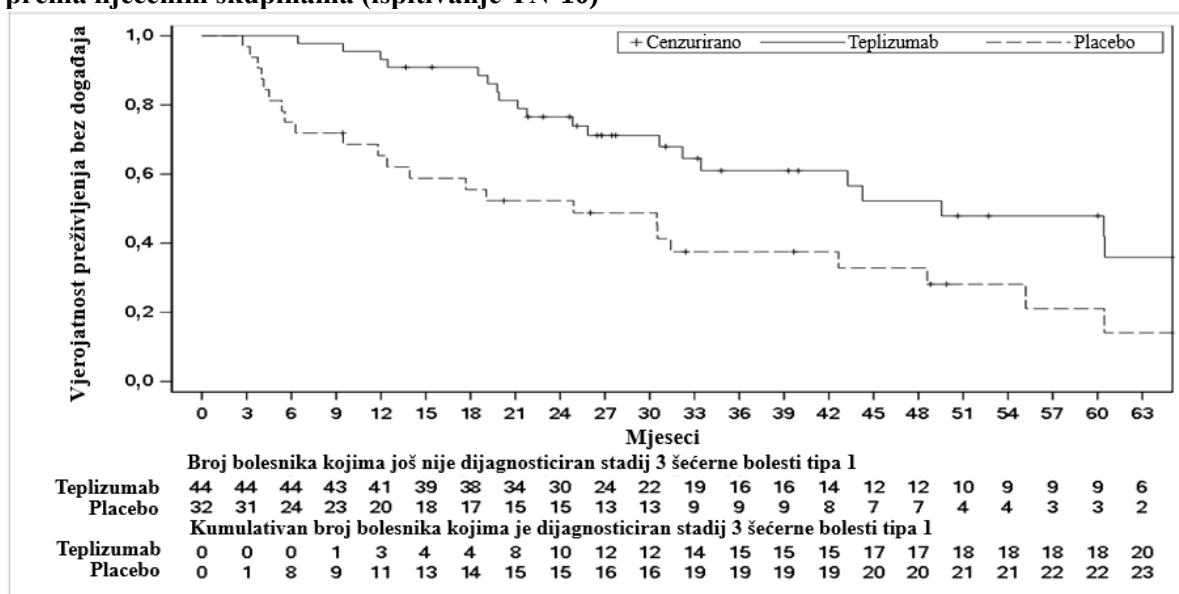
Rezultati za djelotvornost

U ispitivanju TN-10 stadij 3 šećerne bolesti tipa 1 dijagnosticiran je u 20 (45%) bolesnika liječenih teplizumabom te 23 (72%) onih koji su primali placebo. Coxov model proporcionalnih hazarda, stratificiran prema dobi i statusu oralnog testa opterećenja glukozom pri randomizaciji, pokazao je da je medijan vremena od randomizacije do dijagnoze stadija 3 šećerne bolesti tipa 1 iznosio 50 mjeseci u

skupini liječenoj teplizumabom i 25 mjeseci u onoj koja je primala placebo, što čini razliku od 25 mjeseci. Nakon medijana praćenja od 51 mjeseca liječenje teplizumabom statistički je značajno odgodilo razvoj stadija 3 šećerne bolesti tipa 1, uz omjer hazarda od 0,41 (95% CI: 0,22 - 0,78; $p = 0,0066$) (Slika 1).

Ispitivanje TN-10 nije bilo dizajnirano za procjenu razlika u učinkovitosti između podskupina prema demografskim značajkama ili početnim značajkama bolesti.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do dijagnoze stadija 3 šećerne bolesti tipa 1 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 ili više godina sa stadijem 2 šećerne bolesti tipa 1 prema liječenim skupinama (ispitivanje TN-10)¹



¹ ITT populacija

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu dostave rezultata ispitivanja s lijekom Teizeild u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u prevenciji stadija 3 šećerne bolesti tipa 1 prema planu pedijatrijskih istraživanja EMEA-000524-PIP02-24, za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne očekuje se da će teplizumab dosegnuti koncentracije karakteristične za stanje dinamičke ravnoteže tijekom 14-dnevnog ciklusa liječenja.

Apsorpcija

Nema podataka o apsorpciji jer se teplizumab primjenjuje intravenski.

Distribucija

Nisu provedena ispitivanja vezanja za proteine jer je teplizumab monoklonsko protutijelo.

Metabolizam

Očekuje se da će se teplizumab kataboličkim putovima razgraditi na male peptide.

Eliminacija

Prividni poluvijek eliminacije teplizumaba iznosi približno 3 dana.

Posebne populacije

Dob

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici teplizumaba s obzirom na dob (8 – 35 godina).

Spol

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici teplizumaba s obzirom na spol.

Rasa

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici teplizumaba s obzirom na rasu (bijelci, Azijci).

Tjelesna težina

Doziranje na temelju tjelesne površine normalizira se izloženost teplizumabu za različite tjelesne težine.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika teplizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika teplizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika teplizumaba u djece mlađe od 8 godina nije ustanovljena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio genotoksični, uključujući mutageni potencijal teplizumaba. Budući da je teplizumab protutijelo, ne očekuje se da će ući u izravnu interakciju s DNA. Nisu provedena dugoročna ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni potencijal teplizumaba. S obzirom na ocjenu ukupnih dokaza i predložen dugoročni imunomodulacijski mehanizam djelovanja, ne može se u potpunosti isključiti vrlo malen potencijalni rizik od kancerogenosti.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

Neklinička ispitivanja provedena na miševima primjenom zamjenskog protutijela usmjerenog na mišji CD3 ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću i embriofetalni razvoj.

U ispitivanju toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj provedenom na skotnim ženka miševa koje su na 6., 10. i 14. dan gestacije supkutanom injekcijom primile doze od 0, 0,03, 0,3 ili 20 mg/kg opažen je povećan broj gubitaka ploda nakon implantacije u skupini koja je primala dozu od 20 mg/kg, uz prisutnost toksičnosti za majku.

U ispitivanju toksičnih učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj provedenom na skotnim ženka miševa koje su od 6. dana gestacije do 19. dana laktacije svaka 3 dana primale doze od 0, 0,3, 3 ili 20 mg/kg nije opažena toksičnost za majku ni povećana incidencija gubitka ploda nakon implantacije. U mladunčadi ženki koje su primale dozu od 20 mg/kg, 35. i 84. dana nakon okota opažena su smanjenja populacija T-stanica i povećanja broja B-stanica, kao i smanjenje adaptivnog odgovora imunskog sustava na hemocijanin iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH). Pri visokoj je dozi zamjensko protutijelo u serumu mladunčadi bilo prisutno u razini nižoj od 1,5% one opažene u serumu majki. U mladunčadi ženki koje su primale dozu od 20 mg/kg opažen je trend smanjenja plodnosti.

Nisu opaženi učinci na plodnost i reproduktivnu sposobnost ženki i mužjaka miševa koji su primali zamjensko protutijelo na mišji CD3 u supkutanim dozama do 20 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat
polisorbat 80 (E 433)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Teizeild se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Nekompatibilni materijali

- vrećice za intravensku infuziju načinjene od kopolimera etilena i propilena (EPC) te polipropilena (PP)
- kompleti za infuziju sa zaštitom od svjetlosti
- za Teizeild u dozi od < 68 mikrograma: mješavina polietilena (PE) i poliolefina (PO)
- za Teizeild u dozi od < 240 mikrograma: vrećice od etilenvinilacetata (EVA)
- staklene bočice ili staklene štrcaljke za pripremu konačnog razrjeđenja i infuziju

Ovaj lijek treba pripremiti i primijeniti prema uputama navedenima u dijelu 4.2 i dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Vrećice za intravensku infuziju

Kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u uporabi dokazane su tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Štrcaljka za infuzijsku pumpu

Kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u uporabi dokazane su tijekom 12 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C), a zatim još najviše 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 12 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C), a zatim ne dulje od 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u uspravnom položaju.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Teizeild dolazi u:

2 ml koncentrata koji sadrži 2 mg teplizumaba u bočici od 2 ml načinjenoj od borosilikatnog stakla (tipa 1) i zatvorenoj čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s polipropilenskom *flip-off* kapicom u plavoj boji. Pakiranja od 1, 10 ili 14 bočica.

0,5 ml koncentrata koji sadrži 0,5 mg teplizumaba u bočici od 2 ml načinjenoj od borosilikatnog stakla (tipa 1) i zatvorenoj čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s polipropilenskom *flip-off* kapicom u narančastoj boji. Pakiranje od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema za intravensku primjenu

- Teizeild se mora razrijediti prije primjene. Postupak razrjeđivanja provodi se u dva koraka.
- U sklopu pripreme za razrjeđivanje bočicu(e) treba vizualno pregledati prije uporabe (otopina mora biti bistra i bezbojna). Nemojte je upotrijebiti ako sadrži krute čestice ili ako je promijenila boju.
- Za pripremu lijeka koristite aseptičnu tehniku. Jedna bočica namijenjena je za primjenu samo jedne doze.
- Infuziju primijenite odmah nakon razrjeđivanja. Ako je ne primijenite odmah, razrijeđenu otopinu za infuziju čuvajte u odgovarajućim uvjetima (vidjeti dio 6.3).

Izračun doze:

- Prije liječenja izračunajte bolesnikovu tjelesnu površinu (npr. primjenom Mostellerove formule).
- Na temelju bolesnikove tjelesne površine izračunajte dozu, ovisno o danu liječenja (vidjeti dio 4.2).

$$\text{Doza } (\mu\text{g}) = \text{dnevna razina doze } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{tjelesna površina } (\text{m}^2)$$

- Odredite bočicu(e) koju(e) treba upotrijebiti na temelju bolesnikove tjelesne površine i izračunate doze.

1. korak: početno razrjeđivanje (1:10)

- Provjerite naljepnicu na bočici prije pripreme razrjeđenja.

Ako koristite bočicu koja sadrži 2 mg/2 ml:

- Pripremite 18 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u:
 - sterilnoj staklenoj bočici
ili
 - sterilnoj infuzijskoj vrećici načinjenoj od polivinilklorida (PVC) s di-2-etilheksilftalatom (DEHP) ≤50 ml
ili
 - sterilnoj štrcaljki (načinjenoj od polipropilena [PP], polikarbonata [PC] ili stakla)

Ako koristite bočicu koja sadrži 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripremite 4,5 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u:
 - o sterilnoj staklenoj bočici
ili
 - o sterilnoj infuzijskoj vrećici načinjenoj od polivinilklorida (PVC) s DEHP-om ≤25 ml
ili
 - o sterilnoj štrcaljki (načinjenoj od polipropilena [PP], polikarbonata [PC] ili stakla)
- Skinite kapicu s bočice – u tom trenutku počinje priprema lijeka (vidjeti dio 6.3).

Budući da se doza određuje na temelju tjelesne površine, možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka Teizeild.

U tom slučaju, da biste osigurali da se ukupna dnevna doza nalazi u jednoj (1) infuzijskoj vrećici ili štrcaljki:

- o pripremite zasebne otopine za početno razrjeđivanje za svaku bočicu
- o dodajte ukupan volumen za izračunatu dozu u jednu infuzijsku vrećicu ili štrcaljku

Ako koristite bočicu koja sadrži 2 mg/2 ml:

- Izvucite 2 ml lijeka Teizeild iz bočice i polagano ih dodajte u 18 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Pažljivo promiješajte tako da polagano vrtite bočicu odnosno naginjete lijevo-desno (ljuljate) infuzijsku vrećicu ili štrcaljku. Pripremljena razrijeđena otopina od 20 ml sadrži 100 mikrograma (µg)/ml teplizumaba.

Ako koristite bočicu koja sadrži 0,5 mg/0,5 ml:

- Izvucite 0,5 ml lijeka Teizeild iz bočice i polagano ih dodajte u 4,5 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Pažljivo promiješajte tako da polagano vrtite bočicu odnosno naginjete lijevo-desno (ljuljate) infuzijsku vrećicu ili štrcaljku. Pripremljena razrijeđena otopina od 5 ml sadrži 100 mikrograma (µg)/ml teplizumaba.

Za obje jačine:

- Izračunajte potrebni volumen otopine lijeka Teizeild od 100 µg/ml (pripremljene u 1. koraku) koji ćete dodatno razrijediti u 2. koraku.

$$\text{Volumen početno razrijeđene otopine, 1: 10 (ml)} = \frac{\text{Doza (µg)}}{100}$$

2. korak: Konačno razrjeđivanje

Dva su moguća načina intravenske primjene konačno razrijeđene otopine: infuzijskom vrećicom ili infuzijskom pumpom sa štrcaljkom. Izračun prilagodite odabranom načinu primjene.

- 1. metoda: Vrećica za intravensku infuziju:
 - o Koristeći štrcaljku odgovarajuće veličine izvucite volumen razrijeđene otopine od 100 µg/ml potreban za izračunatu dozu za taj dan liječenja (vidjeti „1. korak: početno razrjeđivanje (1:10)“).
 - o Polagano dodajte sadržaj štrcaljke s odgovarajućom dozom u infuzijsku vrećicu načinjenu od PVC-a s DEHP-om koja sadrži 25 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). Nježno naginjite infuzijsku vrećicu lijevo-desno kako biste dobro promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
 - o Infuzija se mora primjenjivati tijekom najmanje 30 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.
- 2. metoda: Infuzijska pumpa sa štrcaljkom (načinjenom od PP-a ili PC-a) [raspon koncentracije od 15 µg/ml do 60 µg/ml s najvećim volumenom infuzije od 60 ml]:

- o Odredite maksimalan volumen koji se može primijeniti za izračunatu dozu (ovisno o danu liječenja, dozi i bolesnikovoj tjelesnoj površini), koristeći pritom minimalnu koncentraciju infuzije od 15 µg/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml}) = \frac{\text{Doza } (\mu\text{g})}{\text{Minimalna koncentracija infuzije od } 15 \mu\text{g/ml}}$$

- o Izračunajte volumen fiziološke otopine koji treba dodati u štrcaljku:

- a) Ako je izračunati maksimalni volumen koji treba primijeniti ≤ 60 ml:

$$\text{Volumen}_{\text{Fiziološka}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{Početno razrijeđena otopina, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Ako je izračunati maksimalni volumen koji treba primijeniti veći od 60 ml – maksimalan volumen infuzije ograničen je na 60 ml i taj volumen se koristi u formuli.

$$\text{Volumen}_{\text{Fiziološka}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{Početno razrijeđena otopina, 1:10}}(\text{ml})$$

- o Odmjerite odgovarajući volumen fiziološke otopine i prenesite ga u štrcaljku.
- o Koristeći štrcaljku odgovarajuće veličine, izvucite izračunati volumen razrijeđene otopine lijeka Teizeild (pogledajte volumen početno razrijeđene otopine, 1:10) i dodajte ga u štrcaljku.
- o Nježno nagnjite štrcaljku lijevo-desno kako biste dobro promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- o Pričvrstite štrcaljku na infuzijsku pumpu koja omogućuje primjenu infuzije i malom brzinom kao što je 1 ml/h.
- o Pokrenite infuzijsku pumpu sa štrcaljkom – **nemojte ručno potiskivati klip štrcaljke**. Izračunajte brzinu infuzije (kako bi ona trajala najmanje 30 minuta). Maksimalna brzina infuzije iznosi 2 ml/min (odnosno maksimalnih 120 ml/h). Stvarna brzina ovisit će o volumenu infuzije, kako je prikazano u nastavku.

$$\text{Brzina infuzije (ml/min)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml})}{30 \text{ minuta}}$$

- o Infuzija se mora primjenjivati tijekom najmanje 30 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljenu razrijeđenu otopinu lijeka Teizeild koja preostane u infuzijskoj vrećici od PVC-a s DEHP-om, štrcaljki ili sterilnoj staklenoj boci potrebno je baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1998/001

EU/1/25/1998/002

EU/1/25/1998/003

EU/1/25/1998/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Teizeild na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je edukacijskog programa pružiti informacije o rizicima povezanim s primjenom lijeka Teizeild i upravljanju tim rizicima.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Teizeild stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelj za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i koristiti Teizeild imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale/savjete za sigurnu primjenu, koje će distribuirati stručna tijela:

- Vodič za minimizaciju rizika namijenjen zdravstvenim radnicima: Vodič za zdravstvene radnike
- Vodič za minimizaciju rizika namijenjen bolesnicima: Vodič za bolesnike

Vodič za zdravstvene radnike

Cilj je osigurati da (pri propisivanju i uvođenju liječenja teplizumabom) nadležni zdravstveni radnik koji je propisao lijek i bolesnik ili njegov zakonski zastupnik razgovaraju o specifičnim informacijama i važnim preporukama povezanim s liječenjem teplizumabom. One se odnose na sljedeće sigurnosne probleme:

- sindrom otpuštanja citokina
- limfopeniju
- teške infekcije.

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- informacije o potrebi za primjenom premedikacije te praćenjem kompletne krvne slike i vrijednosti jetrenih enzima prije, tijekom ili nakon liječenja
- smjernice za cijepljenje prije ili nakon liječenja.

Vodič za bolesnike

Cilj ovog vodiča je upoznati bolesnike liječene teplizumabom i njihove zakonske zastupnike s rizicima povezanim s primjenom teplizumaba, kao i sa znakovima i simptomima koji ukazuju na te rizike.

Pri uvođenju liječenja zdravstveni će radnici bolesniku ili njegovu zakonskom zastupniku dati Vodič za bolesnike (koji bolesnik treba čuvati kako bi ga mogao pokazati drugim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njegovu liječenju). U zemljama u kojima je on dostupan, zdravstveni radnici mogu preuzeti Vodič za bolesnike s interneta. Vodič za bolesnike pomaže bolesnicima da prepoznaju sljedeće sigurnosne probleme:

- sindrom otpuštanja citokina
- limfopeniju
- teške infekcije.

Vodič za bolesnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- informacije o znakovima/simptomima koji bi mogli ukazivati na navedene rizike i uputu bolesnicima da u slučaju njihove pojave odmah obavijeste liječnika ili medicinsku sestru
- smjernice za cijepljenje prije ili nakon liječenja
- preporuku bolesnicima ili njihovim zakonskim zastupnicima da detaljno pročitaju uputu o lijeku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
teplizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg teplizumaba u 2 ml koncentrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica, 2 mg/2 ml
10 bočica, 2 mg/2 ml
14 bočica, 2 mg/2 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Samo za jednokratnu uporabu.
Intravenski nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
[Uključiti QR kôd]
teizeild.info.sanofi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Za rok valjanosti nakon razrjeđivanja pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1998/001 1 bočica

EU/1/25/1998/002 10 bočica

EU/1/25/1998/003 14 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dostavljeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
teplizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 0,5 mg teplizumaba u 0,5 ml koncentrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbat 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica, 0,5 mg/0,5 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Samo za jednokratnu uporabu.
Intravenski nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
[Uključiti QR kôd]
teizeild.info.sanofi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Za rok valjanosti nakon razrjeđivanja pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1998/004 1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dostavljeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Teizeild 1 mg/ml sterilni koncentrat
teplizumab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg/2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Teizeild 1 mg/ml sterilni koncentrat
teplizumab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 mg/0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju teplizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Teizeild i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Teizeild
3. Kako se Teizeild primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Teizeild
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Teizeild i za što se koristi

Teizeild je lijek koji sadrži djelatnu tvar teplizumab. Teplizumab je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna određeno ciljno mjesto i veže se za njega.

Teizeild se koristi u odraslih i djece u dobi od 8 ili više godina koji imaju stadij 2 šećerne bolesti tipa 1. Koristi se kako bi se u tih bolesnika odgodio nastup stadija 3 šećerne bolesti tipa 1.

Šećerna bolest tipa 1 autoimuna je bolest koja se javlja kad imunosni sustav (prirodni obrambeni mehanizam tijela) počne greškom napadati stanice gušterače (beta-stanice) koje proizvode inzulin (hormon koji kontrolira količinu glukoze [šećera] u krvi), što s vremenom dovodi do potpunog nedostatka inzulina u tijelu.

Šećerna bolest tipa 1 razvija se u tri stadija. Kod stadija 1 bolesnik ima normalne razine šećera u krvi i nema nikakvih simptoma. Kod stadija 2 razine šećera u krvi počinju rasti i odstupaju od normalnih vrijednosti. Kod stadija 3 tijelo ne može samo proizvesti dovoljno inzulina za kontrolu razine šećera u krvi pa je bolesniku potrebno liječenje inzulinom.

Prije početka liječenja lijekom Teizeild liječnik će potvrditi da imate stadij 2 šećerne bolesti tipa 1 na temelju pozitivnog nalaza testa na 2 ili više vrsta autoprotutijela (proteina koje proizvodi imunosni sustav i koji ukazuju na autoimuno uništavanje beta-stanica gušterače) i prisutnosti disglukemije, ali bez trajno visokih razina šećera u krvi (očite hiperglikemije).

Djelatna tvar u lijeku Teizeild, teplizumab, vezuje se za aktivirajuću molekulu na površini T-stanica (jedne vrste bijelih krvnih stanica) koja se zove CD3. Vezivanjem za CD3 teplizumab deaktivira T-stanice koje napadaju i uništavaju beta-stanice te tako pomaže očuvati funkciju beta-stanica i usporava progresiju šećerne bolesti tipa 1.

Ako imate bilo kakvih pitanja o djelovanju lijeka Teizeild ili o svom liječenju lijekom Teizeild, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Teizeild

Ne smijete primiti Teizeild

- ako ste alergični na teplizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite Teizeild, obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika o svim svojim zdravstvenim stanjima, te između ostaloga:

- ako imate ozbiljnu infekciju – ili infekciju koja ne prolazi ili koja se stalno vraća.
- ako ste nedavno primili ili planirate primiti neko cjepivo. Naime, Teizeild može utjecati na učinkovitost cjepiva. Prije nego što se cijepite, recite liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku da se liječite lijekom Teizeild. Ovisno o vrsti cjepiva, liječnik će Vam reći u kojem se trenutku prije i nakon liječenja lijekom Teizeild možete sigurno cijepiti.

Nakon što primite Teizeild

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećega:

- vrućicu, mučninu, umor, glavobolju, bol u mišićima (mialgiju), bol u zglobovima (artralgiju) ili povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi, jer to mogu biti znakovi i simptomi ozbiljnog stanja koje se zove sindrom otpuštanja citokina (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“)
- vrućicu, zimicu, umor, mučninu, povraćanje, kašalj, nedostatak zraka, bol u prsnom košu, otečene limfne čvorove ili bolnu, otečenu kvrgu koja je topla na dodir (apsces), jer to mogu biti simptomi infekcije (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“)
- koprivnjaču, osip, bol ili oticanje zglobova, svrbež, omaglicu, piskanje pri disanju, otežano disanje ili oticanje jezika i usana, jer to mogu biti simptomi alergijskih reakcija (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“)

Teizeild može smanjiti broj limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio rad jetre i kompletnu krvnu sliku prije nego što počnete primati Teizeild i tijekom liječenja tim lijekom.

Vodič za bolesnike

Liječnik će Vam dati Vodič za bolesnike koji sadrži informacije o mogućim nuspojavama i njihovim simptomima te upute o tome što učiniti u slučaju njihove pojave. Pažljivo ga pročitajte i pitajte liječnika sve što Vas zanima o Vašem liječenju.

Djeca

Sigurnost i djelotvornost lijeka Teizeild u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i Teizeild

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Teizeild može naškoditi nerođenu djetetu.

- Ne preporučuje se primjenjivati Teizeild u trudnica i žena koje mogu zatrudnjati, a ne koriste kontracepciju (metodu kontrole začeća).

Obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako dojite ili planirate dojiti. Nije poznato izlučuje li se Teizeild u majčino mlijeko ni može li naškoditi djetetu.

- Preporučuje se prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom Teizeild i još 30 dana nakon primjene posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Teizeild malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se osjećate umorno (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“), nemojte upravljati vozilima ni strojevima dok se ne posavjetujete s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom.

Teizeild sadrži natrij i polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,10 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 2 ml i 0,025 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 0,5 ml, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakvu alergiju za koju znate.

3. Kako se Teizeild primjenjuje

Teizeild Vam mora primijeniti zdravstveni radnik kojemu je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje ozbiljnih nuspojava. Teizeild se primjenjuje intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu).

Liječnik će Vam odrediti dozu lijeka Teizeild na temelju Vaše tjelesne površine, tj. vrijednosti koja pokazuje ukupnu površinu kože.

Kako se Teizeild primjenjuje

Infuziju ćete primiti jedanput na dan tijekom 14 dana. Svaka će infuzija trajati najmanje 30 minuta.

Tijekom prvih 5 dana liječenja liječnik ili medicinska sestra dat će Vam i druge lijekove koji se uzimaju kroz usta, a koriste se za smanjenje rizika od razvoja sindroma otpuštanja citokina.

Ti lijekovi uključuju:

- ibuprofen ili naproksen – ili druge lijekove protiv vrućice, primjerice paracetamol
- antihistaminik – lijek koji se koristi za liječenje alergija
- lijek protiv mučnine.

Ako primite više lijeka Teizeild nego što ste trebali

Ako ste primili previše lijeka Teizeild, liječnik će liječiti i pratiti eventualne nuspojave.

Ako propustite infuziju lijeka Teizeild

Ako ste propustili zakazanu infuziju, liječnik ili medicinska sestra nastavit će Vaše liječenje prema uobičajenom rasporedu idući dan. Nećete primiti 2 infuzije u istom danu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom i nakon primjene lijeka Teizeild liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas kako bi uočili i po potrebi liječili moguće ozbiljne i druge nuspojave.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Smanjen broj limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u nalazima krvnih pretraga

- Može se javiti nakon prve doze.
- Može utjecati na sposobnost tijela da se bori protiv infekcija.
- Dugotrajnija i izraženija smanjenja broja limfocita mogla bi povećati Vašu podložnost infekcijama (pogledajte dio 2. „Što morate znati prije nego počnete primati Teizeild“).
- Broj limfocita trebao bi se početi vraćati u normalu nakon pete doze lijeka Teizeild.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Znakovi i simptomi mogu se početi javljati tijekom prvih 5 dana liječenja i mogu uključivati:

- vrućicu
- umor
- bol u mišićima i zglobovima
- mučninu
- glavobolju
- povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina (produkta razgradnje crvenih krvnih stanica) u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcije, praćene simptomima poput vrućice, zimice, umora, mučnine, povraćanja, kašlja, nedostatka zraka, boli u prsnoj koži, otečenih limfnih čvorova ili bolne, otečene kvrge koja je topla na dodir (apscesa)
- preosjetljivost, praćena simptomima poput koprivnjače, osipa, boli ili oticanja zglobova, svrbeža, omaglice, piskanja pri disanju, otežanog disanja ili oticanja jezika i usana

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niske razine krvnih pločica, koje pridonose zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- niske razine jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili (neutropenija)
- niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- snižene razine hemoglobina (proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik tijelom)
- glavobolja
- povraćanje
- mučnina
- povišene razine jetrenih enzima
- osip
- svrbež (pruritus)
- vrućica (pireksija)
- umor

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu eozinofili (eozinofilija)
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- povišene razine bilirubina
- svrbež kože
- crvena izdignuća praćena svrbežom (koprivnjača)
- ljuštenje kože
- zimica

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ponovna aktivacija mononukleoze (Epstein-Barrova virusa)
- bol
- bolest

Liječnik ili medicinska sestra možda će Vam privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje u slučaju pojave jetrenih tegoba, ozbiljne infekcije ili nalaza preniske razine krvnih stanica koji traje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Teizeild

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočice se ne smiju zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

Nakon razrjeđivanja

Vrećice za intravensku infuziju

Kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u uporabi dokazane su tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Infuzijska pumpa sa štrcaljkom

Kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u uporabi dokazane su tijekom 12 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C), a zatim još najviše 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 12 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C), a zatim još najviše 6 sati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Teizeild sadrži

- Djelatna tvar je teplizumab.
- Jedna bočica sadrži 2 mg ili 0,5 mg teplizumaba.

- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbitat 80 (E 433), natrijev klorid i voda za injekcije (pogledajte odlomak „Teizeild sadrži natrij i polisorbitat 80“ u dijelu 2.).

Kako Teizeild izgleda i sadržaj pakiranja

Teizeild je koncentrat za otopinu za infuziju u bočici (1 mg/ml). Bistra je i bezbojna otopina. Teizeild dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1, 10 ili 14 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Norge

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema za intravensku primjenu

- Teizeild se mora razrijediti prije primjene. Postupak razrjeđivanja provodi se u dva koraka.
- U sklopu pripreme za razrjeđivanje bočicu(e) treba vizualno pregledati prije uporabe (otopina mora biti bistra i bezbojna). Nemojte je upotrijebiti ako sadrži krute čestice ili ako je promijenila boju.

- Za pripremu lijeka koristite aseptičnu tehniku. Jedna bočica namijenjena je za primjenu samo jedne doze.
- Infuziju primijenite odmah nakon razrjeđivanja. Ako je ne primijenite odmah, razrijeđenu otopinu za infuziju čuvajte u odgovarajućim uvjetima (pogledajte uputu o lijeku, dio „Kako čuvati Teizeild“).

Izračun doze:

- Prije liječenja izračunajte bolesnikovu tjelesnu površinu (npr. primjenom Mostellerove formule).
- Na temelju bolesnikove tjelesne površine izračunajte dozu, ovisno o danu liječenja (vidjeti dio 4.2).

$$\text{Doza } (\mu\text{g}) = \text{dnevna razina doze } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{tjelesna površina } (\text{m}^2)$$

- Odredite bočicu(e) koju(e) treba upotrijebiti na temelju bolesnikove tjelesne površine i izračunate doze.

1. korak: početno razrjeđivanje (1:10)

- Provjerite naljepnicu na bočici prije pripreme razrjeđenja.

Ako koristite bočicu koja sadrži 2 mg/2 ml:

- Pripremite 18 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u:
 - o sterilnoj staklenoj bočici
 - ili
 - o sterilnoj infuzijskoj vrećici načinjenoj od polivinilklorida (PVC) s di-2-etilheksilftalatom (DEHP) ≤50 ml
 - ili
 - o sterilnoj štrcaljki (načinjenoj od polipropilena [PP], polikarbonata [PC] ili stakla)

Ako koristite bočicu koja sadrži 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripremite 4,5 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u:
 - o sterilnoj staklenoj bočici
 - ili
 - o sterilnoj infuzijskoj vrećici načinjenoj od polivinilklorida (PVC) s DEHP-om ≤25 ml
 - ili
 - o sterilnoj štrcaljki (načinjenoj od polipropilena [PP], polikarbonata [PC] ili stakla)
- Skinite kapicu s bočice – u tom trenutku počinje priprema lijeka.

Budući da se doza određuje na temelju tjelesne površine, možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka Teizeild.

U tom slučaju, da biste osigurali da se ukupna dnevna doza nalazi u jednoj (1) infuzijskoj vrećici ili štrcaljki:

- o pripremite zasebne otopine za početno razrjeđivanje za svaku bočicu
- o dodajte ukupan volumen za izračunatu dozu u jednu infuzijsku vrećicu ili štrcaljku

Ako koristite bočicu koja sadrži 2 mg/2 ml:

- Izvucite 2 ml lijeka Teizeild iz bočice i polagano ih dodajte u 18 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Pažljivo promiješajte tako da polagano vrtite bočicu odnosno nagnjete infuzijsku vrećicu ili štrcaljku lijevo-desno. Pripremljena razrijeđena otopina od 20 ml sadrži 100 mikrograma (μg)/ml teplizumaba.

Ako koristite bočicu koja sadrži 0,5 mg/0,5 ml:

- Izvucite 0,5 ml lijeka Teizeild iz bočice i polagano ih dodajte u 4,5 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Pažljivo promiješajte tako da polagano vrtite bočicu odnosno

naginjete lijevo-desno (ljuljate) infuzijsku vrećicu ili štrcaljku. Pripremljena razrijeđena otopina od 5 ml sadrži 100 mikrograma (μg)/ml teplizumaba.

Za obje jačine:

- Izračunajte potrebni volumen otopine lijeka Teizeild od 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (pripremljene u 1. koraku) koji ćete dodatno razrijediti u 2. koraku.

$$\text{Volumen početno razrijeđene otopine, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Doza } (\mu\text{g})}{100}$$

2. korak: Konačno razrjeđivanje

Dva su moguća načina intravenske primjene konačno razrijeđene otopine: infuzijskom vrećicom ili infuzijskom pumpom sa štrcaljkom. Izračun prilagodite odabranom načinu primjene.

- 1. metoda: Vrećica za intravensku infuziju:
 - Koristeći štrcaljku odgovarajuće veličine izvucite volumen razrijeđene otopine od 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ potreban za izračunatu dozu za taj dan liječenja (vidjeti „1. korak: početno razrjeđivanje (1:10)“).
 - Polagano dodajte sadržaj štrcaljke s odgovarajućom dozom u infuzijsku vrećicu načinjenu od PVC-a s DEHP-om koja sadrži 25 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). Nježno naginjte infuzijsku vrećicu lijevo-desno kako biste dobro promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
 - Infuzija se mora primjenjivati tijekom najmanje 30 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.
- 2. metoda: Infuzijska pumpa sa štrcaljkom (načinjenom od PP-a ili PC-a) [raspon koncentracije od 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ do 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ s najvećim volumenom infuzije od 60 ml]:
 - Odredite maksimalan volumen koji se može primijeniti za izračunatu dozu (ovisno o danu liječenja, dozi i bolesnikovoj tjelesnoj površini), koristeći pritom minimalnu koncentraciju infuzije od 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

$$\text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml}) = \frac{\text{Doza } (\mu\text{g})}{\text{Minimalna koncentracija infuzije od 15 } \mu\text{g}/\text{ml}}$$

- Izračunajte volumen fiziološke otopine koji treba dodati u štrcaljku:

a) Ako je izračunati maksimalni volumen koji treba primijeniti ≤ 60 ml:

$$\text{Volumen}_{\text{Fiziološka}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{Početna razrijeđena otopina, 1:10}}(\text{ml})$$

b) Ako je izračunati maksimalni volumen koji treba primijeniti veći od 60 ml – maksimalan volumen infuzije ograničen je na 60 ml i taj volumen se koristi u formuli.

$$\text{Volumen}_{\text{Fiziološka}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{Početno razrijeđena otopina, 1:10}}(\text{ml})$$

- Odmjerite odgovarajući volumen fiziološke otopine i prenesite ga u štrcaljku.
- Koristeći štrcaljku odgovarajuće veličine, izvucite izračunati volumen razrijeđene otopine lijeka Teizeild (pogledajte volumen početno razrijeđene otopine, 1:10) i dodajte ga u štrcaljku.
- Nježno naginjte štrcaljku lijevo-desno kako biste dobro promiješali otopinu. Nemojte je tresti.

- Pričvrstite štrcaljku na infuzijsku pumpu koja omogućuje primjenu infuzije i malom brzinom kao što je 1 ml/h.
- Pokrenite infuzijsku pumpu sa štrcaljkom – **nemojte ručno potiskivati klip štrcaljke**. Izračunajte brzinu infuzije (kako bi ona trajala najmanje 30 minuta). Maksimalna brzina infuzije iznosi 2 ml/min (odnosno maksimalnih 120 ml/h). Stvarna brzina ovisit će o volumenu infuzije, kako je prikazano u nastavku.

$$\text{Brzina infuzije (ml/min)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infuzija}}(\text{ml})}{30 \text{ minuta}}$$

- Infuzija se mora primjenjivati tijekom najmanje 30 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljenu razrijeđenu otopinu lijeka Teizeild koja preostane u infuzijskoj vrećici od PVC-a s DEHP-om, štrcaljki ili sterilnoj staklenoj bočici potrebno je baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.