

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teizeild 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg teplizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2 mg teplizumabot tartalmaz 2 ml koncentrátum (2 mg/2 ml) injekciós üvegenként.

A teplizumab egy monoklonális antitest (humánizált IgG1 kappa), amelyet kínai hörcsög petefészek (Chinese hamster ovary, CHO) sejtekben állítanak elő rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok

7,45 mg nátriumot és 0,10 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Teizeild 3. stádiumú 1-es típusú diabetes (type 1 diabetes, T1D) kialakulásának késleltetésére javallott 2. stádiumú T1D-ben szenvedő felnőtteknél és 8 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Teizeild-et olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, akinél elérhetőek az esetlegesen jelentkező súlyos mellékhatások kezelésére szolgáló eszközök.

Laboratóriumi vizsgálatok és védőoltások a kezelés megkezdése előtt

- A Teizeild alkalmazásának megkezdése előtt teljes vérkép- és májenzimvizsgálatot kell végezni.
- A Teizeild alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél fennállnak az alábbiak (lásd 4.4 pont):
 - Lymphocytaszám kevesebb mint $1,0 \times 10^9$ lymphocyta/l
 - 100 g/l alatti hemoglobinszint
 - Thrombocytaszám kevesebb mint 100×10^9 thrombocyta/l
 - Abszolút neutrofilszám kevesebb mint $1,0 \times 10^9$ neutrofil/l
 - Az emelkedett GPT- (glutámát-piruvát-transzamináz) vagy GOT- (glutámát-oxálacetát-transzamináz) érték meghaladja a normál tartomány felső határértékének (ULN, upper limit of normal) kétszeresét vagy a bilirubinszint meghaladja az ULN 1,5-szeresét
 - Laboratóriumi vizsgálattal igazolt akut Epstein-Barr vírus (EBV) vagy akut citomegalovírus (CMV) fertőzés vagy ezek klinikai tünetei
 - A lokalizált bőrfertőzésen kívül bármilyen súlyos aktív vagy krónikus fertőzés
- A Teizeild-kezelés megkezdése előtt az életkornak megfelelő minden védőoltást be kell adni (a részletes útmutatást lásd a 4.4 pontban).

Premedikáció

A Teizeild-infúzió beadása előtt, a kezelés első 5 napján a következő premedikációt kell alkalmazni: (1) nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) vagy paracetamol, (2) antihisztamin és (3) mérlegelhető hányáscsillapító alkalmazása (lásd 4.4 pont). Szükség esetén további premedikációs dózisok is alkalmazhatók.

Adagolás

A Teizeild-et intravénás infúzióban (legalább 30 perc alatt) kell beadni, testfelszín (body surface area, BSA) alapján kiszámított adagolással naponta egyszer, 14 egymást követő napon, az alábbiak szerint:

- 1. nap: 65 mikrogramm/m²
- 2. nap: 125 mikrogramm/m²
- 3. nap: 250 mikrogramm/m²
- 4. nap: 500 mikrogramm/m²
- 5–14. nap: 1030 mikrogramm/m²

Kihagyott dózis(ok)

Ha egy tervezett Teizeild infúzió kimarad, akkor folytatni kell az adagolást, és a fennmaradó dózisokat egymást követő napokon kell beadni a 14 napos kezelési ciklus befejezéséig.

Kezelés megszakítása

A laboratóriumi eltérések súlyosságától függően szükséges lehet a kezelés ideiglenes megszakítása. Klinikai szempontok mérlegelése alapján a kezelést meg kell szakítani, ha a thrombocytaszám, a neutrofilszám, vagy a hemoglobinszint jelentősen csökken.

3 napnál hosszabb ideig nem szakítható meg a kezelés. Az adagolás folytatható és a fennmaradó dózisok egymást követő napokon adhatóak be a 14 napos kezelési ciklusok befejezéséig (pl. ha az adagolást a 4. és 5. napon kihagyják, az adagolás a 6. napon újratekinthető a 4. napra meghatározott adagolási szinttel).

A kezelést véglegesen le kell állítani, ha:

- az emelkedett GPT- (glutamát-piruvát-transzamináz) vagy GOT- (glutamát-oxálacetát-transzamináz) érték meghaladja a normál tartomány felső határértékének (ULN, upper limit of normal) 5-szörösét vagy a bilirubinszint meghaladja az ULN 3-szorosát.
- elhúzódó, súlyos lymphopenia (lymphocytaszám legalább 1 héten át kevesebb mint $0,5 \times 10^9$ lymphocyt/l) jelentkezik.
- a thrombocytaszám, a neutrofilszám, vagy a hemoglobinszint klinikailag releváns (a kezelőorvos megítélése, egyéni betegadatok alapján) mértékben csökkent 3 egymást követő napon.
- súlyos fertőzés jelentkezik.

További információkért lásd a 4.4 és 4.8 pontot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat idős (65 éves vagy idősebb) betegeknél.

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Testtömeg

Testfelület alapján kiszámolt adagolásra van szükség a Teizeild expozíciójának testtömeg szerinti normalizálásához (lásd Adagolás és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Teizeild biztonságosságát és hatásosságát 8 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Teizeild-et intravénás infúzióban kell beadni legalább 30 perc alatt.

Nem szabad 2 dózist beadni ugyanazon a napon.

A gyógyszer alkalmazása előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztató végén.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Citokinfelszabadulási szindróma

Citokinfelszabadulási szindrómát (cytokine release syndrome, CRS) figyeltek meg klinikai vizsgálatokban teplizumabbal kezelt betegeknél a kezelési időszak alatt és az utolsó beadás után még 28 napig (lásd 4.8 pont). A CRS tünetei közé tartozott a láz, hányinger, fáradtság, fejfájás, myalgia, arthralgia, emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, és emelkedett összbilirubinszint. Ezek a tünetek általában a kezelés első 5 napján jelentkeztek (lásd 4.8 pont).

A CRS jelentkezésének csökkentése érdekében:

- lázcsillapítókat, antihisztaminokat és/vagy hányáscsillapítókat kell alkalmazni a kezelés előtt (lásd 4.2 pont).
- a májenzimértékeket és a bilirubinszintet monitorozni kell a kezelés során, az első héten pedig gyakrabban. A kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a normál tartomány felső határértékének (upper limit of normal, ULN) több mint 5-szörösét meghaladó GPT- vagy GOT-értékek vagy ULN-nek több mint 3-szorosát meghaladó bilirubinszint jelentkezik.
- A CRS tüneteit lázcsillapítókkal, antihisztaminokkal és/vagy hányáscsillapítókkal kell kezelni. Ha súlyos CRS jelentkezik, mérlegelni kell a kezelés átmeneti, 1–2 napig tartó megszakítását (majd utána a fennmaradó dózisokat egymást követő napokon kell tovább alkalmazni a 14 napos kezelési ciklus befejezéséig). Ha a CRS nem javul, vagy ha a kezelés megszakítása ellenére visszatér, indokolt lehet a kezelés leállítása.

Súlyos fertőzések

Bakteriális és vírusos fertőzések (ideértve a gastroenteritist, a cellulitist, a tüdőgyulladást, a tályogot, és a szepszist) jelentkeztek Teizeild-del kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A lokalizált bőrfertőzést kivéve, a Teizeild alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akik bármilyen aktív súlyos vagy krónikus fertőzésben szenvednek. A betegeknél monitorozni kell a fertőzés jeleit és tüneteit a kezelés alatt és után. Ha súlyos fertőzés jelentkezik, megfelelő kezelést kell alkalmazni, és a Teizeild-kezelést le kell állítani.

Lymphopenia

Klinikai vizsgálatokban a Teizeild-del kezelt betegek 75%-ánál jelentkezett lymphopenia. A lymphopeniát tapasztaló legtöbb betegnél a lymphocytaszintek a kezelés 5. napja után kezdtek helyreállni, és a kezelés befejezése után 2 héten belül visszatértek a kezelés előtti értékekre a kezelés megszakítása nélkül (lásd 4.8 pont).

A fehérvérsejtszámot monitorozni kell a kezelési időszak alatt. Hosszabb ideig tartó, súlyos lymphopenia ($<0,5 \times 10^9$ sejt/l, amely legalább 1 hétig fennáll) jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Akut túlérzékenységi reakciók, többek között szérumbetegség, angiooedema, csalánkiütés, bőrkiütés, hányás és bronchospasmus fordult elő a Teizeild-del kezelt betegeknél. Generalizált bőrreakciók és anafilaxia legalább egy betegnél fordult elő (lásd 4.8 pont). Súlyos túlérzékenységi reakciók előfordulása esetén a Teizeild alkalmazását abba kell hagyni, és azonnali kezelést kell biztosítani.

Védőoltások

A Teizeild-del kezelt betegek élő, attenuált vakcinával történő immunizálásának biztonságosságát nem vizsgálták. Ezenkívül, a Teizeild befolyásolhatja az oltásra adott immunválaszt és csökkentheti a vakcina hatásosságát.

- Minden, életkorhoz kötött védőoltást be kell adni a Teizeild-kezelés megkezdése előtt (lásd 4.2 pont).
- Inaktivált vagy mRNS-oltás nem javasolt a kezelést megelőző 2 héten belül, a kezelés alatt, vagy a kezelés befejezését követő 6 héten belül.
- Élő, attenuált vakcinák alkalmazása nem ajánlott a kezelés megkezdése előtti 8 hétben, a kezelés alatt, vagy az utolsó kezelés befejezése után 52 hétig.

Glükózsztint monitorozása

A vércukorszintet, valamint a hypoglykaemia vagy hyperglykaemia jeleit és tüneteit monitorozni kell, és a diabetest a jelenlegi terápiás irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Egyéb megfontolások

A betegek nem szenvedhetnek 2-es típusú diabetesben (T2D) vagy nem T1D okozta (pl. gyógyszerek vagy műtét következtében kialakuló diabetes, monogén diabetes) másodlagos dysglykaemiában.

Oktatóanyagok/biztonságossággal kapcsolatos tanácsadás

A Teizeild-kezelésben részt vevő egészségügyi szakembereknek ismerniük kell a gyógyszer biztonságos alkalmazására vonatkozó útmutatókat, és tájékoztatniuk kell a betegeket a Teizeild alkalmazásával kapcsolatos lehetséges kockázatokról.

- Kockázatsökkentéssel kapcsolatos útmutató az egészségügyi szakembereknek: Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- Kockázatsökkentéssel kapcsolatos útmutató betegeknél: Betegeknek szóló útmutató – az egészségügyi szakember adja át a betegnek

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A Teizeild-et 0,9%-os nátrium-klorid intravénás oldatban adják be (lásd 6.6 pont).

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 0,10 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,05 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Teizeild-et óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg immunmodulátorokat vagy olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyek jelentős májfunkció-eltéréseket vagy cytopeniákat okozhatnak.

Az IL-6-koncentráció enyhe és átmeneti emelkedésével járó citokinfelszabadulási szindróma jelentkezhet Teizeild-kezelés során.

A Teizeild-nél citokróm P450 által közvetített releváns gyógyszerkölsönhatás nem várható.

A Teizeild befolyásolhatja az oltásra adott immunválaszt (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teplizumab-kezelés alatt és a kezelés utolsó dózisa után még 30 napig. A Teizeild nem ajánlott fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél.

Terhesség

A teplizumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Teizeild nem ajánlott terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a teplizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatokkal végzett vizsgálatok során nyert toxikológiai adatok a teplizumab kiválasztódását igazolták a laktáló egerek tejébe (lásd 5.3 pont). Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Teizeild alkalmazásának ideje alatt és a kezelés utolsó dózisa után még 30 napig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A teplizumab termékenységre gyakorolt hatásairól nincsenek klinikai adatok. Az egér anti-CD3 helyettesítő antitest-kezelés nem befolyásolta a nőtény és a hím egerek termékenységét és a reprodukív teljesítményét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teizeild kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: lymphopenia (75%), leukopenia (58%), neutropenia (37%), és bőrkíütés (36%). A leggyakoribb súlyos mellékhatás a citokinfelszabadulási szindróma volt (0,9%). Az egyéb súlyos mellékhatások közé tartozott az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (0,2%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (0,2%), a lymphopenia (0,2%), a neutropenia (0,2%) és a fertőzés (0,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok összesített biztonságossági elemzéséből származó és a forgalombahozatal után jelentett mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák (System Organ Class, SOC) szerint az 1. táblázat mutatja, a következő gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka: ($< 1/10\ 000$), nem ismert: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

1. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazítafertőzések			fertőzések ¹	Epstein-Barr vírus reaktiváció
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lymphopenia, thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia,	eozinofília		

	csökkent hemoglobinszint			
Immunrendszeri betegségek és tünetek		citokinfelszabadulási szindróma	túlérzékenység ¹	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányás, hányinger	hasmenés, hasi fájdalom		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint	emelkedett bilirubinszint		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés, pruritus	maculopapularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, csalánkiütés, bőrhámlás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, kimerültség	hidegrázás		fájdalom, betegségérzés

¹ Súlyosként jelentve – lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A TN-10 vizsgálatban a Teizeild-del kezelt betegek 2%-ánál jelentettek CRS-t.

7 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján a Teizeild-del kezelt betegek 6%-ánál jelentkezett CRS. Ezen betegek 14%-ánál a CRS-t súlyosként jelentették (lásd 4.4 pont). A máj transzamináz-szintjeinek emelkedését gyakrabban figyelték meg azoknál a Teizeild-del kezelt betegeknél, akiknél CRS jelentkezett.

Súlyos fertőzések

A TN-10 vizsgálatban a Teizeild-del kezelt betegek 9%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket (cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, sebfertőzés).

A 7 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján a Teizeild-del kezelt betegek 3,1%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket, beleértve a gastroenteritist, a cellulitist, a pneumóniát, a tályogot, a szepszist és a fertőző mononukleózist.

Lymphopenia

A TN-10 vizsgálatban a Teizeild-del kezelt betegek 73%-ánál jelentettek lymphopeniát. Az átlagos lymphocytaszám a kezelés 5. napján volt a legalacsonyabb, és a 6. hétre rendeződött és tért vissza a kiindulási értékre (lásd 4.4 pont).

7 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján a Teizeild-del kezelt betegek 2%-ánál jelentkezett legalább 1 hétig tartó ($<0,5 \times 10^9$ sejt/l) súlyos lymphopenia, a betegek 0,5%-ánál pedig a lymphopenia miatt végleg le is állították a kezelést.

Bőrkiütés és túlérzékenységi reakciók

Teizeild-del kapcsolatos túlérzékenységi reakciókat jelentettek a TN-10 vizsgálatban. Szérumbetegséget a Teizeild-del kezelt betegek 2%-ánál figyeltek meg.

A 7 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján:

- anafilaxiát (hypoxiával és bronchospasmussal) 1, kórházi kezelést igénylő, Teizeild-del kezelt betegnél figyeltek meg.
- angiooedemát (periorbitális és arc) a Teizeild-del kezelt betegek 0,2%-ánál figyeltek meg.
- perifériás és generalizált oedemát a Teizeild-del kezelt betegek 1,2%-ánál jelentettek.
- bőrkiütést a Teizeild-del kezelt betegek 36%-ánál figyeltek meg. A Teizeild-del kezelt betegek 0,3%-ánál jelentkezett súlyos bőrkiütés.
- urticariát a Teizeild-del kezelt betegek 2,7%-ánál jelentettek.
- túlérzékenységi reakciókat a Teizeild-del kezelt betegek 1%-ánál jelentettek. A Teizeild-del kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő súlyos túlérzékenységi reakció.

Csökkenett hemoglobinszint és thrombocytopenia

7 klinikai vizsgálat összesített adatai alapján a Teizeild-del kezelt betegek 23%-ánál jelentettek csökkent hemoglobinszintet, míg thrombocytopeniát a Teizeild-del kezelt betegek 17%-ánál jelentettek, ami a kezelés után 2–4 héten belül rendeződött. Klinikai vizsgálatokban a Teizeild-del kezelt betegek 1,2%-ánál állították le a kezelést 85 g/l alatti hemoglobinszint (vagy több mint 20 g/l-es csökkenés 100 g/l alatti értékre) miatt, és 1%-uknál pedig 50×10^9 thrombocyta/l alatti thrombocytaszám miatt.

Májenzim- és bilirubinszint-emelkedés

A májenzim- és a bilirubinszint emelkedését figyelték meg a Teizeild-kezelés során CRS-ben szenvedő és abban nem szenvedő betegeknél is. A laboratóriumi vizsgálatok elemzése azt mutatta, hogy Teizeild-del kezelt betegek 7,8%-ánál fordult elő, hogy a GPT csúcsértéke több mint 3-szorosa volt az ULN-nek. A GOT esetében a Teizeild-del kezelt betegek 5,3%-ánál volt a GOT csúcsértéke több mint 3-szorosa az ULN-nek. A májenzim-szint-emelkedések többsége átmeneti volt, és a kezelés után 1–2 héttel megszűnt.

Immunogenitás

A gyógyszerelleni antitestek (anti-drug antibody, ADA) termelődésének észlelt incidenciája nagyban függ a vizsgálat érzékenységétől és specificitásától. A vizsgálati módszerek különbségei eleve kizárják a gyógyszerelleni antitesttermelés incidenciájának az alábbiakban leírt vizsgálatokban történő érdemi összehasonlítását más vizsgálatokban megfigyelt gyógyszerelleni antitesttermelés incidenciájával.

A 8 éves vagy idősebb, 2. stádiumú T1D-ben szenvedő betegeknél végzett placebokontrollos vizsgálatban (TN-10 vizsgálat) (lásd 5.1 pont) a Teizeild-del kezelt betegek körülbelül 57%-ánál termelődtek kezelés során fellépő teplizumab elleni antitestek, és ezen betegek 46%-ánál termelődtek neutralizáló antitestek.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet egyértelmű következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy az ADA milyen hatással van a Teizeild farmakokinetikájára, farmakodinámiájára vagy hatásosságára.

Gyermekek és serdülők

A 8 évesnél fiatalabb gyermekek immunogenitási adatait nem igazolták.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs klinikai tapasztalat a teplizumab túladagolásával kapcsolatban.

A Teizeild-túladagolásnak nincs ismert specifikus antidotuma. Túladagolás esetén monitorozni kell a betegnél a mellékhatások jeleit és tüneteit, és a klinikai kép alapján azonnal meg kell tenni a szükséges lépéseket.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb, diabetesben használt szerek, ATC kód: A10XX01

Hatásmechanizmus

A teplizumab a CD3-hoz (a T-lymphocytákon jelenlévő sejtfelszíni antigénhez) kötődik és késlelteti a betegségprogressziót a 2. stádiumú T1D-ben szenvedő betegeknél. A mechanizmusnak egy részleges agonista jelátviteli folyamat is része lehet, ami az autoreaktív CD8+ T-lymphocyták deaktiválódásához vezet és csökkenti az immunmediált béta-sejt pusztulást. A teplizumab a kimerültség állapotának jeleit mutató CD8+ T-sejtek arányának növekedését eredményezi a perifériás vérben.

Farmakodinámiás hatások

Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a kezelés során a teplizumab mind a CD4+, mind pedig a CD8+ T-sejtek felszínén a CD3 molekulákhoz kötődik, majd a teplizumab-CD3 komplexek internalizálódnak a T-sejtek felszínéről. A farmakodinámiás hatások közé tartozik az átmeneti lymphopenia a keringő T-sejtek számának csökkenésével, amely a legalacsonyabb szintet a 14 napos teplizumab-kezelés során az 5. napon éri el (lásd 4.4 pont). A teplizumab expozíció-válasz összefüggését és a farmakodinámiás válasz időbeli alakulását a teplizumab biztonságossága és hatásossága tekintetében nem határozták meg teljes mértékben.

Betegcélcsoport

A teplizumab 2. stádiumú T1D-ben szenvedő felnőtteknél és 8 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javallott.

A 2. stádiumú T1D diagnózisát az alábbiakkal kell megerősíteni:

- Legalább két pozitív hasnyálmirigy szigetsejt elleni autoantitest-vizsgálat
- Dysglykaemia nyilvánvaló hyperglykaemia nélkül

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A teplizumab hatásosságát a következő klinikai vizsgálatokban vizsgálták:

TN-10 vizsgálat

Randomizált, kettős vak, eseményvezérelt, placebokontrollos vizsgálat 76, 8–49 éves, 2. stádiumú T1D-ben szenvedő betegnél. A 2. stádiumú T1D-t úgy határozták meg, hogy az alábbi kritériumok közül mindkettő jelen van:

1. Az alábbi hasnyálmirigy szigetsejt elleni autoantitestek közül kettő vagy több:
 - glutaminsav-dekarboxiláz 65 (GAD) autoantitestek
 - inzulin autoantitest (IAA)
 - inzulinóma-asszociált antigén 2 autoantitest (IA-2A)
 - cink transzporter 8 autoantitest (ZnT8)

- szigetsejt elleni autoantitest (ICA)

2. Dysglykaemia az orális glükóztolerancia vizsgálaton

Ebben a vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták, 14 napon át, naponta egyszer intravénás infúzióban alkalmazott teplizumabra vagy placebóra. A 2 kezelési csoport a következő volt:

- 1. csoport: Napi 51 mikrogramm/m² a 0. napon, 103 mikrogramm/m² az 1. napon, 207 mikrogramm/m² a 2. napon, és 413 mikrogramm/m² a 3. napon intravénásan, majd egyszeri 826 mikrogramm/m² dózis a 4–13. vizsgálati napokon. A 14 napos időszakban beadott teljes dózis körülbelül 9034 mikrogramm/m² volt.
- 2. csoport: Csak intravénás placebo.

A teplizumab-csoportban a betegek teljes gyógyszerexpozíciója hasonló volt az ajánlott teljes teplizumab-dózissal elért teljes gyógyszerexpozícióhoz (lásd 4.2 pont). Ebben a vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a randomizálástól a 3. stádiumú T1D diagnózisig eltelt idő volt.

Kiindulási betegjellemzők

Ebben a vizsgálatban a betegek 45% volt nő, a medián életkor pedig 14 év volt (72% volt <18 éves). A betegek jellemzőit a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat. A 2. T1D stádiumú felnőttek és 8 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kiindulási jellemzői (TN-10 vizsgálat)¹

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Korcsoport		
≥18 év	34%	19%
<18 év	66%	81%
Gyermekekre és serdülőkre vonatkozó korcsoport kvartilisek		
8 – <11 év	21%	25%
11 – <14 év	27%	31%
14 – <18 év	18%	25%
Glükóz, mg/dl²		
medián (min; max)	165 (115; 207)	154 (103; 200)
30 perces OGTT, medián (min; max)	161 (99; 237)	165 (121; 223)
60 perces OGTT, medián (min; max)	186 (97; 244)	173 (77; 233)
90 perces OGTT, medián (min; max)	175 (98; 242)	159 (82; 244)
120 perces OGTT, medián (min; max)	152 (87; 240)	144 (81; 217)
HbA1c, %		
medián (min; max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 és DR4	25%	22%
Csak DR3	23%	25%
Csak DR4	36%	44%
Sem DR3, sem DR4	11%	9%
Nincs elemelve	5%	0
Pozitív autoantitest-típusok		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Pozitív autoantitest-típusok száma (N)		
1	2%	0
2	27%	22%

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Beválasztás szerinti (intent to treat, ITT) populáció

² A glükózatok az orális glükóztolerancia teszt idő-koncentráció görbe (AUC) alatti területe.

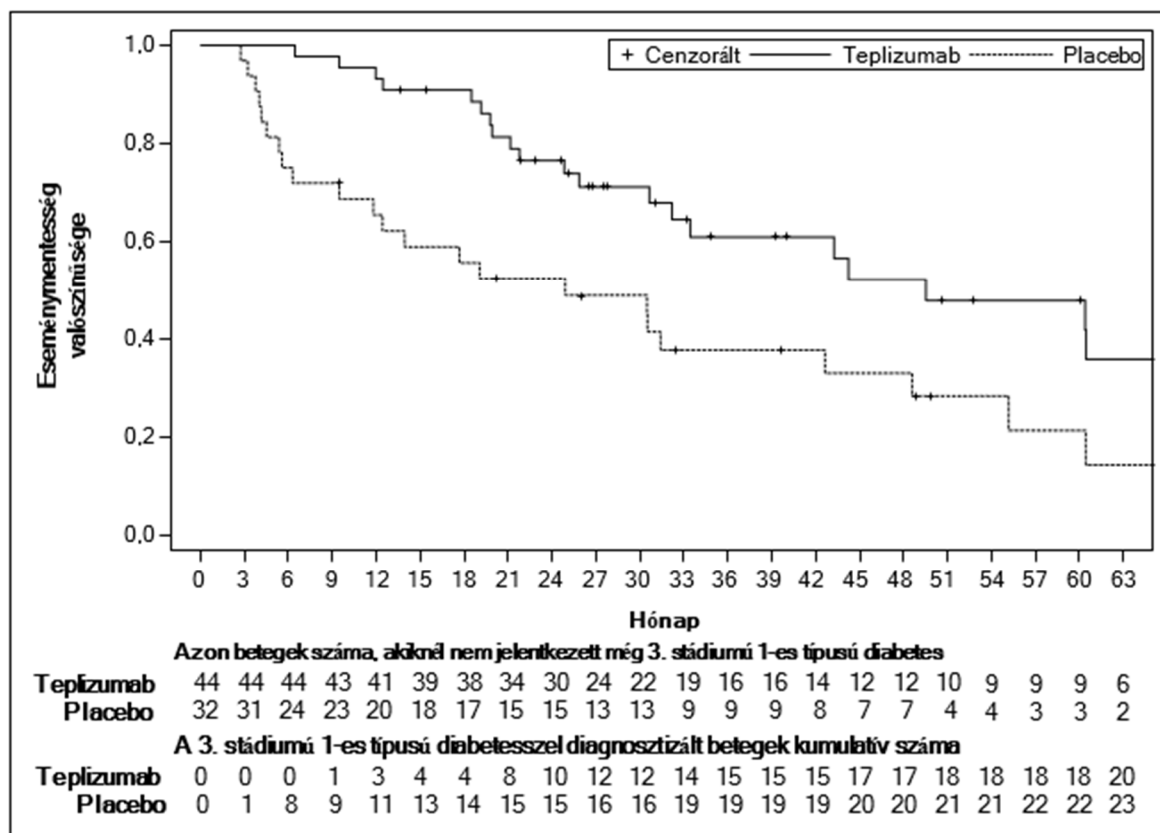
Rövidítések: HbA1c=hemoglobin A1c, SD=szórás, HLA=humán leukocita antigén, GAD65=glutaminsav-dekarboxiláz 65 (GAD) autoantitest, IAA=inzulin elleni antitest, IA-2A=inzulinóma antigén 2A elleni antitest, ZnT8=cink-transzporter 8 elleni antitest, ICA=szigetsejt elleni antitest.

Hatásossági eredmények

A TN-10 vizsgálatban a 3. stádiumú T1D-t a teplizumabbal kezelt betegek közül 20-nál (45%), és a placebóval kezelt betegek közül 23-nál (72%) diagnosztizálták. A randomizáláskor az életkor és az orális glükóztolerancia teszt eredmények szerint rétegzett Cox-féle arányos kockázat modell azt mutatta, hogy a randomizálástól a 3. stádiumú T1D diagnózisig eltelt medián idő 50 hónap volt a teplizumab-csoportban és 25 hónap a placebocsoportban, 25 hónapos különbség mellett. 51 hónapos medián utánkövetési idő mellett a teplizumab-terápia statisztikailag szignifikáns mértékben késleltette a 3. stádiumú T1D jelentkezését, a relatív kockázat 0,41 (95%-os CI: 0,22–0,78; p=0,0066) (1. ábra).

A TN-10 vizsgálatot nem annak értékelésére tervezték, hogy a demográfiai jellemzők vagy a kiindulási betegségjellemzők alapján van-e különbség a hatásosságban az alcsoportok között.

1. ábra: A 3. stádiumú T1D diagnózisáig eltelt idő Kaplan-Meier görbéje 2. stádiumú, T1D-ben szenvedő felnőtteknél és 8 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél kezelési csoportonként (TN-10 vizsgálat)¹



¹ ITT populáció

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a teplizumab hatóanyagot tartalmazó Teizeild vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 3. stádiumú 1-es típusú diabetes mellitus indikációban, az EMEA-000524-PIP02-24-es számú gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan – PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A teplizumab várhatóan nem éri el a dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációt a 14 napos kezelési ciklus során.

Felszívódás

Mivel a teplizumabot intravénásan kell beadni, a felszívódásról nem állnak rendelkezésre adatok.

Eloszlás

Mivel a teplizumab monoklonális antitest, plazmafehérjéhez való kötődésre vonatkozó vizsgálatot nem végeztek.

Biotranszformáció

A teplizumab várhatóan kis peptidekké metabolizálódik katabolikus úton.

Elimináció

A teplizumab látszólagos eliminációs felezési ideje körülbelül 3 nap.

Különleges betegcsoportok

Életkor

Az életkor (8–35 év) alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a teplizumab farmakokinetikájában.

Nem

A nem alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a teplizumab farmakokinetikájában.

Rassz

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a rasszok (fehér, ázsiai) között a teplizumab farmakokinetikájában.

Testtömeg

A testfelület (BSA) alapú adagolás normalizálja a teplizumab-expozíciót a különböző testtömegek között.

Veseelégtelenség

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat a teplizumab farmakokinetikájának értékelésére veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Májelégtelenség

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat a teplizumab farmakokinetikájának értékelésére májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A teplizumab farmakokinetikáját 8 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A teplizumab genotoxikus hatásának értékelésére, ideértve a teplizumab lehetséges mutagenitását is, nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a teplizumab egy antitest, ezért a DNS-sel való közvetlen kölcsönhatása nem várható. A teplizumab karcinogén potenciáljának értékelésére nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat. A bizonyítékok erejének értékelése és a javasolt, hosszú távú immunmodulátor hatásmechanizmus alapján egy esetleges, nagyon alacsony karcinogén kockázat nem zárható ki teljes mértékben.

Fejlesztési és reprodukciós toxicitás

Patkány anti-CD3 helyettesítő antitesttel végzett nem klinikai vizsgálat a vemhességre és az embriofoetális fejlődésre gyakorolt direkt vagy indirekt káros hatásokat jelzett egerekben.

Egy, vemhes egereken végzett, az embriofoetális fejlődésre gyakorolt hatást értékelő vizsgálatban, a 6., 10. és 14. gesztációs napon subcutan injekcióban 0; 0,03; 0,3 vagy 20 mg/ttkg dózisokat adtak be. A 20 mg/ttkg dózisonál emelkedett a beágyazódás utáni vetélések száma és toxicitás jelentkezett az anyaállatoknál.

Egy pre- és postnatális fejlődési toxicitási vizsgálatban, a 6. gesztációs naptól a szoptatás 19. napjáig 3 naponta 0; 0,3; 3 vagy 20 mg/ttkg dózist adtak be vemhes egereknek, és az anyaállatoknál nem figyeltek meg toxicitást, valamint a beágyazódás utáni vetélések incidenciájának emelkedését sem.

20 mg/ttkg dózisonál a T-sejtek számának csökkenését, a B-sejtek számának emelkedését, és a keyhole limpet hemocyaninra (KLH) adott adaptív immunválasz csökkenését figyelték meg az utódállatoknál a 35. és a 84. napon. A nagy dózisonál a helyettesítő antitest jelen volt az utódok szérumában, szintje 1,5%-kal alacsonyabb volt az anyai szérumszintnél. 20 mg/ttkg dózisonál az anyaállatok utódainál a termékenység csökkenő tendenciáját figyelték meg.

A legfeljebb 20 mg/ttkg dózisu, subcutan beadott patkány anti-CD3 helyettesítő antitest nem befolyásolta a nőtény és a hím egerek termékenységét és reprodukív teljesítményét.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dinátrium-hidrogén-foszfát
nátrium-dihidrogén-foszfát
poliszorbát 80 (E 433)
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. A Teizeild nem adható be egyidejűleg, azonos intravénás infúziós szerelékben más gyógyszerekkel együtt.

Nem kompatibilis anyagok

- Etilén-propilén kopolimer (EPC) és polipropilén (PP) intravénás infúziós zsákok
- Fényvédett infúziós szerelékek
- <68 mikrogramm Teizeild dózis esetén: polietilén (PE) és poliolefin (PO) keverék.

Ezt a gyógyszert a 4.2 és 6.6 pontban leírtak szerint kell elkészíteni és beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítás után

Intravénás infúziós zsákok

Az elkészített oldat kémiai, fizikai, és mikrobiális stabilitását szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) 6 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat előtti tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége. Szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán át tárolható.

Fecskendőalapú infúziók

Az elkészített oldat kémiai, fizikai, és mikrobiális stabilitását hűtve (2 °C–8 °C) 12 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat előtti tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége. Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) legfeljebb 12 órán át, majd szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán át tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C között) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Függőleges helyzetben tárolandó.

A készítmény hígítás utáni tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Teizeild butilgumi dugóval és alumínium zárral, és színes polipropilén lepattintható kupakkal lezárt 2 ml-es, 1-es típusú boroszilikát üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba.

1, 10 vagy 14 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az intravénás beadás előkészítése

- A Teizeild-et alkalmazás előtt hígítani kell. A hígítást két lépésben kell elvégezni.
- Hígítás előkészítéskor ellenőrizni kell az injekciós üveget (az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie). Ha részecskéket vagy elszíneződést lát, ne használja fel az oldatot.
- Az előkészítést aszeptikus körülmények között kell végezni. Minden injekciós üveg csak egyszeri beadásra szolgál.
- Hígítás után azonnal el kell kezdeni beadni az infúziót. Ha nem adják be azonnal, akkor a hígított oldatos infúziót tárolni kell (lásd 6.3 pont).

1. lépés: Kezdeti hígítás (1:10)

- Készítsen 18 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a következőben:
 - Steril injekciós üvegben
vagy
 - Steril polivinil-klorid (PVC) di-(2-etilhexil)ftalát (DEHP) infúziós zsákban
vagy
 - Steril fecskendőben (polipropilén (PP), polikarbonát (PC) vagy üveg)
- Vegye le a kupakot az injekciós üvegről – ez az előkészítés kezdési ideje (lásd 6.3 pont).

A testfelület (BSA) alapú adagolási rend alapján (pl. >1,94 m²) két (2) Teizeild injekciós üvegre lehet szükség az 5–14. napon.

Ebben az esetben, annak érdekében, hogy minden nap biztosan a teljes adagot tartalmazza egy (1) db infúziós zsák vagy fecskendő:

- Készítsen elő két (2) hígított oldatot.
- A kiszámított dózis teljes térfogatát fecskendezze be egyetlen infúziós zsákba, vagy szívja fel egyetlen fecskendőbe.
- Szívjon fel 2 ml Teizeild-et az injekciós üvegből, és lassan adja hozzá a 18 ml 9mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz. Az injekciós üveg lassú forgatásával, vagy az infúziós zsák vagy a fecskendő megbillentésével óvatosan keverje össze az oldatot. A kapott 20 ml hígított oldat 100 mikrogramm (µg)/ml teplizumabot tartalmaz.
- A kezelés előtt számítsa ki a beteg testfelületét (BSA) (pl. a Mosteller-képlettel).
- A beteg testfelületéből (BSA) számítsa ki a dózist a kezelési nap alapján (lásd 4.2 pont).

$$\text{Dózis (x } \mu\text{g)} = \text{napi dózis } \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Számítsa ki (az 1. lépésben előkészített) 100 $\mu\text{g/ml}$ Teizeild oldat mennyiségét, amit a 2. lépésben tovább kell majd hígítani.

$$\text{Kezdeti hígítási térfogat, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dózis (x } \mu\text{g)}}{100}$$

2. lépés: Végső hígítás

Az intravénás oldat beadás előtti végső hígításra két módszer is rendelkezésre áll: infúziós zsákban vagy infúziós fecskendőpumpában történő hígítás. A kiválasztott módszertől függően válassza ki a megfelelő számítási módot.

- Infúziós zsák intravénás beadáshoz:
 - Megfelelő méretű fecskendővel (pl. 5 ml) szívja fel az aznapi számított dózishoz szükséges hígított oldat térfogatát a 100 $\mu\text{g/ml}$ -es oldatból (lásd 1. lépés: Kezdeti hígítás [1:10]).
 - A fecskendő tartalmát lassan fecskendezze be egy, 25 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó PVC DEHP infúziós zsákba. Az infúziós zsák óvatosan ringató mozgásával/billentésével kell elérni, hogy az oldat egyenletesen elkeverjen. Ne rázza fel az infúziós zsákot.
 - Az infúzió beadásának időtartama minimum 30 perc. A beteg toleranciájához mérten, a beadási sebességet csökkenteni is lehet.
- Fecskendő (PP, PC vagy üveg), fecskendőpumpával beadandó intravénás infúzióhoz [15 $\mu\text{g/ml}$ és 60 $\mu\text{g/ml}$ közötti koncentrációtartomány]:
 - Számítsa ki a kiszámított dózishoz beadható maximális térfogatot (a kezelési nap, a dózis és a beteg testfelülete [BSA] alapján), legalább 15 $\mu\text{g/ml}$ infúziós koncentráció alkalmazásával.

$$\text{Infúziós térfogat (ml)} = \frac{\text{dózis (x } \mu\text{g)}}{\text{az infúzió minimális koncentrációja 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- Számítsa ki a fecskendőbe felszívandó sóoldat mennyiségét:

- a) Ha az alkalmazandó maximális térfogat ≤ 60 ml:

$$\text{Térfogat}_{\text{Sóoldat}}(\text{ml}) = \text{Térfogat}_{\text{Infúzió}}(\text{ml}) - \text{Térfogat}_{\text{kezdeti hígítás, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Ha a beadandó maximális térfogat több mint 60 ml, akkor a maximális infúziós térfogat legfeljebb 60 ml lehet.

$$\text{Térfogat}_{\text{Sóoldat}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Térfogat}_{\text{kezdeti hígítás, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mérje ki a megfelelő mennyiségű sóoldatot, és szívja fel az infúziós fecskendőbe.
- Megfelelő méretű fecskendővel (pl. 5 ml) szívja fel a fent kiszámított hígított Teizeild oldat térfogatát (lásd a kezdeti hígítás térfogatát, 1:10), és adja hozzá az infúziós fecskendőhöz.

- Az infúziós fecskendő óvatos, ringató mozgatásával/billentésével kell elérni, hogy az oldat egyenletesen elkeveredjen. Ne rázza a fecskendőt.
- Csatlakoztassa az infúziós fecskendőt egy fecskendőpumpához. A fecskendőpumpának akár 1 ml/óra sebességet is el kell bírnia.
- Adja be az infúziót fecskendőpumpával – **ne nyomja meg kézzel a fecskendőt**. Számítsa ki az infúzió sebességét (annak érdekében, hogy a beadási idő legalább 30 perc legyen). A maximális infúziós sebesség legfeljebb 2 ml/perc lehet (maximum 120 ml/óra). A tényleges sebesség az infúzió térfogatától függően változik, az alábbiak szerint.

$$\text{Infúziós sebesség (ml/perc)} = \frac{\text{Térfogat}_{\text{Infúzió}} \text{ (ml)}}{30 \text{ perc}}$$

- Az infúzió beadásának időtartama minimum 30 perc. A beteg toleranciájához mérten, a beadási sebességet csökkenteni is lehet.

Ezeket a lépéseket akkor kell követni, ha fecskendő helyett steril injekciós üveget használ a hígítás előkészítéséhez (fecskendős pumpával történő intravénás infúzióhoz). A túltöltést figyelembe kell venni a számítások során.

Megsemmisítés

PVC DEHP infúziós zsákban, fecskendőben vagy steril injekciós üvegben megmaradt hígított Teizeild oldatot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82. Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

Erről a gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található:
<https://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Teizeild tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy tájékoztatást nyújtson a Teizeild alkalmazásával kapcsolatos kockázatokról és azok kezeléséről.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a Teizeild-et forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja vagy kiadja és minden beteg/gondozó, aki várhatóan alkalmazni fogja a Teizeild-et hozzáférjen/megkapja a következő oktatóanyagot:

- Kockázatsökkentéssel kapcsolatos útmutató egészségügyi szakemberek számára: Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- Kockázatsökkentéssel kapcsolatos útmutató betegek számára: Betegeknek szóló útmutató

Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

A cél annak biztosítása, hogy a felíró/kezelőorvos és a beteg/törvényes képviselő (a teplizumab felírásakor és a kezelés megkezdésekor) megbeszéljék a teplizumab-kezeléssel kapcsolatos speciális tudnivalókat és fontos ajánlásokat, a következő biztonságossági aggályokra vonatkozóan:

- Citokinfelszabadulási szindróma
- Lymphopenia
- Súlyos fertőzések

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Információ a betegek premedikációjára, és a kezelés előtti, alatti vagy utáni teljes vérkép és májenzimszintek monitorozásának szükségességére vonatkozóan
- Útmutató a kezelés előtti vagy utáni védőoltásokkal kapcsolatban.

Betegeknek szóló útmutató

Az útmutatónak az a célja, hogy a teplizumabbal kezelt betegek és törvényes képviselőik tudatában legyenek a teplizumab alkalmazásával kapcsolatos kockázatoknak, és felismerjék a kockázatokra utaló jeleket és tüneteket.

A kezelés megkezdésekor a kezelőorvosnak át kell adnia a betegnek/törvényes képviselőnek a betegeknek szóló útmutatót (amelyet a betegnek meg kell őriznie és be kell tudnia mutatni a kezelésében részt vevő más orvosoknak is). Egyes országokban ez az útmutató letölthető formátumban és elérhető. A betegeknek szóló útmutató segít a betegnek azonosítani a következő biztonságossági aggályokat:

- Citokinfelszabadulási szindróma
- Lymphopenia
- Súlyos fertőzések

A betegeknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Tájékoztatás a betegek számára azon jelekről/tünetekről, amelyek a fenti kockázatokra utalhatnak, és arról, hogy ezek észlelése esetén azonnal szóljon a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek,
- Útmutató a kezelés előtti vagy utáni védőoltáskkal kapcsolatban,
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy beteg/törvényes képviselő alaposan olvassa el a betegtájékoztatót.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teizeild 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
teplizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

2 mg teplizumabot tartalmaz 2 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát, poliszorbát 80 (E 433), nátrium-klorid, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 2 mg/2 ml
10 injekciós üveg, 2 mg/2 ml
14 injekciós üveg, 2 mg/2 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
[QR-kód helye]
teizeild.info.sanofi

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A hígítás utánra vonatkozó felhasználhatósági időtartamot lásd a mellékelt betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Függőleges helyzetben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1998/001 1 injekciós üveg

EU/1/25/1998/002 10 injekciós üveg

EU/1/25/1998/003 14 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Teizeild 1 mg/ml steril koncentrátum
teplizumab
hígítás után iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 mg/2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Teizeild 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz teplizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Teizeild és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Teizeild alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Teizeild-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Teizeild-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Teizeild és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Teizeild teplizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A teplizumab egy monoklonális antitest, egy olyan fehérjetípus, amit a célmolekulák felismerésére és az azokhoz való kapcsolódásra terveztek.

A Teizeild-et 2. stádiumú 1-es típusú cukorbetegségben (T1D) szenvedő felnőtteknél és 8 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák a 3. stádiumú T1D kialakulásának késleltetésére.

Az 1-es típusú cukorbetegség (T1D) egy autoimmun betegség, ami akkor jelentkezik, amikor az Ön saját immunrendszere (a szervezet természetes védekező rendszere) tévesen megtámadja a hasnyálmirigyben lévő sejteket (úgynevezett bétasejteket), amelyek inzulint (a vérben lévő glükóz [cukor] mennyiségét szabályozó hormon) termelnek. Ez idővel az inzulin teljes hiányához vezet a szervezetben.

A T1D-nek 3 stádiuma van. Az 1. stádiumú T1D-ben a vércukorszint normális, és Önnek nincsenek tünetei. A 2. stádiumú T1D-ben vércukorszintje emelkedni kezd és kórossá válik. A 3. stádiumú T1D-ben a szervezete önmagában nem tud elegendő inzulint termelni a vércukorszint szabályozásához, és inzulinkezelésre van szüksége az állapot kezeléséhez.

A Teizeild-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megállapítja, hogy Ön 2. stádiumú T1D-ben szenved, mivel kimutatható Önnél 2 vagy több autoantitest (az immunrendszer által termelt fehérje, amely a hasnyálmirigy bétasejtjeinek az immunrendszer általi [autoimmun] pusztulását jelzi), és hogy a vércukorszintje kóros (diszglykémia), de nem tartósan magas, vagyis nem áll fenn nyilvánvaló hiperglikémia.

A Teizeild hatóanyaga, a teplizumab egy aktiváló molekulához, a CD3-hoz kötődik a T-sejtek (a fehérvérsejtek egyik típusa) felszínén. A teplizumab a CD3-hoz való kötődéssel hatástalanítja a béta-

sejteket megtámadó T-sejteket, ezáltal segít megőrizni a béta-sejtek működését és lassítja a T1D előrehaladását.

Ha bármilyen kérdése van a Teizeild hatásáról vagy a Teizeild-kezelésről, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Teizeild alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Teizeild-et:

- ha allergiás a teplizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Teizeild alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel minden betegségéről, beleértve a következőket:

- ha súlyos fertőzése van – vagy olyan fertőzése, amely nem múlik el, vagy folyamatosan visszatér.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott vagy védőoltás beadatását tervezi. A Teizeild befolyásolhatja a védőoltás hatásosságát. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, hogy Teizeild-kezelést kap, mielőtt beadatna egy védőoltást. A vakcina típusától függően kezelőorvosa megmondja majd, hogy mikor adható be Önnek biztonságosan bármilyen védőoltás a Teizeild-kezelés előtt és után.

A Teizeild beadása után

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- Láz, hányinger, fáradtság, fejfájás, izomfájdalom (mialgia), ízületi fájdalom (artralgia) vagy emelkedett májenzimszintek a vérben, mert ezek a citokinfelszabadulási szindróma néven ismert súlyos állapot jelei és tünetei lehetnek (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).
- Láz, hidegrázás, fáradtság, hányinger, hányás, köhögés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, duzzadt nyirokcsomók vagy meleg tapintatú fájdalmas vagy duzzadt csomó (tályog). Ezek a fertőzés tünetei lehetnek (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).
- Csalánkiütés, bőrkiütés, ízületi fájdalom vagy duzzanat, viszketés, szédülés, zihálás, nehézlégzés, vagy a nyelv és az ajkak duzzanata. Ezek az allergiás reakciók tünetei lehetnek (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

A Teizeild csökkentheti a limfocitaszámot, amely a fertőzések leküzdésében szerepet játszó fehérvérsejtek egyik típusa (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog kérni a máj és a teljes vérkép ellenőrzésére a kezelés megkezdése előtt és a Teizeild-kezelés alatt.

Betegeknek szóló útmutató

Kezelőorvosa át fog adni Önnek egy betegeknek szóló útmutatót, ami információkat tartalmaz a lehetséges mellékhatásokról, azok tüneteiről és arról, hogy mi a teendő, ha mindezek előfordulnak. Figyelmesen olvassa el, és ha bármilyen kérdése van a kezelésével kapcsolatban forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek és serdülők

A Teizeild biztonságosságát és hatásosságát 8 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Teizeild

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A Teizeild károsíthatja a magzatot.

- A Teizeild nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Nem ismert, hogy a Teizeild átjut-e az anyatejbe, és hogy károsíthatja-e a gyermeket.

- Javasolt a szoptatás felfüggesztése a Teizeild-kezelés alatt és az utolsó adag után még 30 napig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teizeild kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha fáradtnak érzi magát (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”), ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, mielőtt megbeszélne azt kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Teizeild nátriumot és polisorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 0,10 mg polisorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,05 mg/ml-nek felel meg. A polisorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke bármilyen allergiában szenved, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Teizeild-et?

A Teizeild-et egy olyan egészségügyi szakember kell, hogy beadja Önnek, akinek rendelkezésére állnak a súlyos mellékhatások kezeléséhez szükséges eszközök. A Teizeild-et vénába adott (csepp) infúzióban adják be (intravénás [iv.] beadás.).

Kezelőorvosa az Ön testfelülete alapján határozza meg az Ön Teizeild-adagját, amely a bőr teljes felületének meghatározásán alapul.

Milyen gyakran alkalmazzák a Teizeild-et?

Az infúziót naponta egyszer, 14 napon át fogja kapni. Minden infúziós kezelés legalább 30 percig tart.

A kezelés első 5 napján kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember egyéb, szájon át szedendő gyógyszereket is fog adni Önnek, hogy csökkentse a citokinfelszabadulási szindróma jelentkezésének kockázatát.

Ezek a gyógyszerek a következők:

- ibuprofén vagy naproxén – vagy más lázcsillapítók, például paracetamol
- antihisztamin – allergia kezelésére alkalmazott gyógyszer
- hányinger elleni gyógyszer.

Ha az előírtnál több Teizeild-et adtak be Önnek

Ha túl sok Teizeild-et adtak be Önnek, kezelőorvosa figyelni fogja, hogy jelentkeznek-e Önnél mellékhatások, és ha igen, akkor kezelni is fogja őket.

Ha kihagyott egy Teizeild-infúziót

Ha Ön kihagy egy tervezett infúziót, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a következő tervezett napon fogja folytatni az Ön kezelését. Nem fog 2 infúziót kapni ugyanazon a napon.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Teizeild-kezelés alatt és után kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember figyelni fogja Önnél a súlyos mellékhatásokat, valamint az egyéb mellékhatásokat is, és szükség szerint kezelni fogja Önt.

Súlyos mellékhatások

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

A limfociták (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának csökkenése a vérvizsgálati eredmények alapján.

- Ez az első adag beadása után jelentkezhet.
- Ez befolyásolhatja, hogy szervezete mennyire képes leküzdeni a fertőzéseket.
- A limfociták számának hosszabb ideig tartó és nagyobb mértékű csökkenése miatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre (lásd 2. pont „Tudnivalók a Teizeild alkalmazása előtt”).
- A limfocitaszám az 5. Teizeild-adag után kell, hogy elkezdjen visszatérni a normális szintre.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Citokinfelszabadulási szindróma

A jelek és tünetek a kezelés első 5 napján jelentkezhetnek, és a következők lehetnek:

- láz
- fáradtság
- izom- és ízületi fájdalom
- hányinger
- fejfájás
- a májenzimek és a bilirubin (a vörösvérsejtek bomlásterméke) szintjének emelkedése a vérben.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Fertőzések olyan tünetekkel, mint láz, hidegrázás, fáradtság, émelygés, hányás, köhögés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, duzzadt nyirokcsomók vagy meleg tapintatú duzzadt csomó (tályog)
- Túlérzékenység olyan tünetekkel, mint csalánkiütés, bőrkkiütés, ízületi fájdalom vagy duzzanat, viszketés, szédülés, zihálás, légzési nehézség vagy a nyelv és az ajkak duzzanata.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- alacsony vérlemezkeszám (a vér véralvadást elősegítő összetevője) (trombocitopénia)
- alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik típusa) (neutropénia)
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
- a hemoglobinszint (a vörösvérsejtekben lévő fehérje, amely az oxigént szállítja a szervezetben) szintjének csökkenése
- fejfájás
- hányás
- hányinger
- a májenzimszintek emelkedése
- bőrkiütés
- viszketés
- láz
- fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- emelkedett eozinofilszám (a fehérvérsejtek egyik típusa) (eozinofília)
- hasmenés
- hasi fájdalom
- emelkedett bilirubinszint
- viszkető bőr
- vörös és viszkető dudorok a bőrön (csalánkiütés)
- bőrhámlás
- hidegrázás

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- mononukleózis (Epstein-Barr vírus) újraaktiválódása
- fájdalom
- betegségérzés

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megszakíthatja, vagy le is állíthatja a kezelést, ha májproblémák jelentkeznek Önnél, súlyos fertőzése van, vagy ha vérsejtszáma túl alacsony marad.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Teizeild-et tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felel a gyógyszer tárolásáért és a fel nem használt gyógyszer megfelelő ártalmatlanításáért. A következő információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) tárolandó. Az injekciós üveg nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Függőleges helyzetben tárolandó.

Hígítás után

Intravénás infúziós zsákok

Az elkészített oldat kémiai, fizikai, és mikrobiális stabilitását szobahőmérsékleten (15 °–25 °C) 6 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási feltételek betartása a felhasználó felelőssége. Szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán át tárolható.

Fecskendőalapú infúziók

Az elkészített oldat kémiai, fizikai, és mikrobiális stabilitását hűtve (2 °C–8 °C) 12 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán keresztül igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási feltételek betartása a felhasználó felelőssége. Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) legfeljebb 12 órán át majd szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) legfeljebb 6 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Teizeild?

- A készítmény hatóanyaga a teplizumab.
- 2 mg teplizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-dihidrogén-foszfát, poliszorbát 80 (E 433), nátrium-klorid, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Teizeild nátriumot és poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Teizeild külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Teizeild oldatos infúzióhoz való koncentrátum injekciós üvegben (1 mg/ml). Átlátszó, színtelen oldat.

1, 10 vagy 14 injekciós üveget tartalmazó kiserelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az intravénás beadás előkészítése

- A Teizeild-et alkalmazás előtt hígítani kell. A hígítást két lépésben kell elvégezni.
- Hígítás előkészítéskor ellenőrizni kell az injekciós üveget (az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie). Ha részecskéket vagy elszíneződést lát, ne használja fel az oldatot.
- Az előkészítést aseptikus körülmények között kell végezni. Minden injekciós üveg csak egyszeri beadásra szolgál.
- Hígítás után azonnal el kell kezdeni beadni az infúziót. Ha nem adják be azonnal, akkor a hígított oldatos infúziót tárolni kell (lásd a betegtájékoztató „Hogyan kell a Teizeild-et tárolni?” pontját).

1. lépés: Kezdeti hígítás (1:10)

- Készítsen 18 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a következőben:
 - Steril injekciós üvegben
vagy
 - Steril polivinil-klorid (PVC) di-(2-etilhexil)ftalát (DEHP) infúziós zsákban
vagy
 - Steril fecskendőben (polipropilén (PP), polikarbonát (PC) vagy üveg)
- Vegye le a kupakot az injekciós üvegről – ez az előkészítés kezdési ideje (lásd 6.3 pont).

A testfelület (BSA) alapú adagolási rend alapján (pl. >1,94 m²) két (2) Teizeild injekciós üvegre lehet szükség az 5–14. napon.

Ebben az esetben, annak érdekében, hogy minden nap biztosan a teljes adagot tartalmazza egy (1) db infúziós zsák vagy fecskendő:

- Készítsen elő két (2) hígított oldatot.
- A kiszámított dózis teljes térfogatát fecskendezze be egyetlen infúziós zsákba, vagy szívja fel egyetlen fecskendőbe.
- Szívjon fel 2 ml Teizeild-et az injekciós üvegből, és lassan adja hozzá a 18 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz. Az injekciós üveg lassú forgatásával, vagy az infúziós zsák

vagy a fecskendő megbillentésével óvatosan keverje össze az oldatot. A kapott 20 ml hígított oldat 100 mikrogramm (μg)/ml teplizumabot tartalmaz.

- A kezelés előtt számítsa ki a beteg testfelületét (BSA) (pl. a Mosteller-képlettel).
- A beteg testfelületéből (BSA) számítsa ki a dózist a kezelési nap alapján (lásd 4.2 pont).

$$\text{Dózis (x } \mu\text{g)} = \text{napi dózis } \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Számítsa ki (az 1. lépésben előkészített) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Teizeild oldat mennyiségét, amit a 2. lépésben tovább kell majd hígítani.

$$\text{Kezdeti hígítási térfogat, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dózis (x } \mu\text{g)}}{100}$$

2. lépés: Végső hígítás

Az intravénás oldat beadás előtti végső hígításra két módszer is rendelkezésre áll: infúziós zsákban vagy infúziós fecskendőpumpában történő hígítás. A kiválasztott módszertől függően válassza ki a megfelelő számítási módot.

- Infúziós zsák intravénás beadáshoz:
 - Megfelelő méretű fecskendővel (pl. 5 ml) szívja fel az aznapi számított dózishoz szükséges hígított oldat térfogatát a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -es oldatból (lásd 1. lépés: Kezdeti hígítás [1:10]).
 - A fecskendő tartalmát lassan fecskendezze be egy, 25 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó PVC DEHP infúziós zsákba. Az infúziós zsák óvatosan ringató mozgatásával/billentésével kell elérni, hogy az oldat egyenletesen elkeverjen. Ne rázza fel az infúziós zsákot.
 - Az infúzió beadásának időtartama minimum 30 perc. A beteg toleranciájához mérten, a beadási sebességet csökkenteni is lehet.
- Fecskendő (PP, PC vagy üveg), fecskendőpumpával beadandó intravénás infúzióhoz [15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ és 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ közötti koncentrációtartomány]:
 - Számítsa ki a kiszámított dózishoz beadható maximális térfogatot (a kezelési nap, a dózis és a beteg testfelülete [BSA] alapján), legalább 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infúziós koncentráció alkalmazásával.

$$\text{Infúziós térfogat (ml)} = \frac{\text{dózis (x } \mu\text{g)}}{\text{az infúzió minimális koncentrációja 15 } \mu\text{g}/\text{ml}}$$

- Számítsa ki a fecskendőbe felszívandó sóoldat mennyiségét:

- a) Ha az alkalmazandó maximális térfogat ≤ 60 ml:

$$\text{Térfogat}_{\text{Sóoldat}}(\text{ml}) = \text{Térfogat}_{\text{Infúzió}}(\text{ml}) - \text{Térfogat}_{\text{kezdeti hígítás, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Ha a beadandó maximális térfogat több mint 60 ml, akkor a maximális infúziós térfogat legfeljebb 60 ml lehet.

$$\text{Térfogat}_{\text{Sóoldat}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Térfogat}_{\text{kezdeti hígítás, 1:10}}(\text{ml})$$

- Mérje ki a megfelelő mennyiségű sóoldatot, és szívja fel az infúziós fecskendőbe.
- Megfelelő méretű fecskendővel (pl. 5 ml) szívja fel a fent kiszámított hígított Teizeild oldat térfogatát (lásd a kezdeti hígítás térfogatát, 1:10), és adja hozzá az infúziós fecskendőhöz.
- Az infúziós fecskendő óvatos, ringató mozgásával/billentésével kell elérni, hogy az oldat egyenletesen elkeveredjen. Ne rázza a fecskendőt.
- Csatlakoztassa az infúziós fecskendőt egy fecskendőpumpához. A fecskendőpumpának akár 1 ml/óra sebességet is el kell bírnia.
- Adja be az infúziót fecskendőpumpával – **ne nyomja meg kézzel a fecskendőt**. Számítsa ki az infúzió sebességét (annak érdekében, hogy a beadási idő legalább 30 perc legyen). A maximális infúziós sebesség legfeljebb 2 ml/perc lehet (maximum 120 ml/óra). A tényleges sebesség az infúzió térfogatától függően változik, az alábbiak szerint.

$$\text{Infúziós sebesség (ml/perc)} = \frac{\text{Térfogat}_{\text{Infúzió}} \text{ (ml)}}{30 \text{ perc}}$$

- Az infúzió beadásának időtartama minimum 30 perc. A beteg toleranciájához mérten, a beadási sebességet csökkenteni is lehet.

Ezeket a lépéseket akkor kell követni, ha fecskendő helyett steril injekciós üveget használ a hígítás előkészítéséhez (fecskendős pumpával történő intravénás infúzióhoz). A túltöltést figyelembe kell venni a számítások során.

Megsemmisítés

PVC DEHP infúziós zsákban, fecskendőben vagy steril injekciós üvegben megmaradt hígított Teizeild oldatot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.