

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teizeild 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di teplizumab.

Ogni flaconcino contiene 2 mg di teplizumab in 2 mL di concentrato (2 mg/2 mL).

Ogni flaconcino contiene 0,5 mg di teplizumab in 0,5 mL di concentrato (0,5 mg/0,5 mL).

Teplizumab è un anticorpo monoclonale (IgG1 kappa umanizzato) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese hamster ovary, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 2 mL di concentrato per soluzione per infusione di teplizumab contiene 7,45 mg di sodio e 0,10 mg di polisorbato 80.

Ogni flaconcino da 0,5 mL di concentrato per soluzione per infusione di teplizumab contiene 1,86 mg di sodio e 0,025 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Teizeild è indicato per ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 1 (T1D) allo stadio 3 in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 8 anni con T1D allo stadio 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Teizeild deve essere somministrato da un operatore sanitario con accesso a un adeguato supporto medico per gestire potenziali reazioni avverse gravi.

Valutazione di laboratorio e vaccinazione prima dell'inizio

- Prima di iniziare Teizeild, è necessario eseguire emocromo completo e valutazione degli enzimi epatici.
- L'uso di Teizeild non è raccomandato in pazienti con (vedere paragrafo 4.4):
 - Conta linfocitaria inferiore a $1,0 \times 10^9$ linfociti/L
 - Emoglobina inferiore a 100 g/L
 - Conta piastrinica inferiore a 100×10^9 piastrine/L
 - Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $1,5 \times 10^9$ neutrofili/L
 - Livelli elevati di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) superiori a 2 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) o bilirubina superiore a 1,5 volte l'ULN
 - Evidenza clinica o di laboratorio di infezione acuta da virus di Epstein-Barr (EBV) o citomegalovirus (CMV)
 - Infezione grave attiva o infezione cronica attiva ad esclusione delle infezioni cutanee localizzate
- Tutte le vaccinazioni relative alla fascia d'età devono essere somministrate prima di iniziare Teizeild (vedere il paragrafo 4.4 per una guida dettagliata).

Pretrattamento

Il pretrattamento deve essere utilizzato prima dell'infusione di Teizeild per i primi 5 giorni di somministrazione con: (1) un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) o paracetamolo, (2) un antistaminico e (3) potrebbe essere considerato l'uso di un antiemetico (vedere paragrafo 4.4). Dosi aggiuntive di pretrattamento devono essere somministrate se necessario.

Posologia

Teizeild deve essere somministrato mediante infusione endovenosa (per un minimo di 30 minuti), utilizzando un dosaggio basato sulla superficie corporea (BSA), una volta al giorno per 14 giorni consecutivi, come segue:

- Giorno 1: 65 microgrammi/m²
- Giorno 2: 125 microgrammi/m²
- Giorno 3: 250 microgrammi/m²
- Giorno 4: 500 microgrammi/m²
- Giorni da 5 a 14: 1 030 microgrammi/m²

Dose(i) saltata(e)

Se viene saltata un'infusione di Teizeild programmata, riprendere la somministrazione di tutte le dosi rimanenti in giorni consecutivi per completare il ciclo di trattamento di 14 giorni.

Interruzione del trattamento

L'interruzione temporanea del trattamento può rendersi necessaria in ragione della gravità delle anomalie di laboratorio. In base al giudizio clinico, il trattamento deve essere sospeso se la conta piastrinica, la conta dei neutrofili o il livello di emoglobina diminuiscono in modo significativo.

L'interruzione del trattamento non deve superare i 3 giorni. La somministrazione può essere ripresa somministrando tutte le dosi rimanenti in giorni consecutivi per completare il ciclo di trattamento di 14 giorni (per es. se la somministrazione viene saltata nei Giorni 4 e 5, la somministrazione può riprendere il Giorno 6 con il livello di somministrazione specificato per il Giorno 4).

Il trattamento dovrebbe essere interrotto permanentemente in caso di:

Livelli elevati di enzimi epatici (ALT o AST superiori a 5 volte il limite superiore della norma) o bilirubina superiore a 3 volte ULN,

- Linfopenia grave prolungata ($< 0,5 \times 10^9$ linfociti/L per 1 settimana o più)
- Riduzione della conta piastrinica, della conta dei neutrofili o dei livelli di emoglobina per 3 giorni consecutivi, clinicamente rilevante (a giudizio del medico basato sui dati individuali del paziente)
- Sviluppo di un'infezione grave

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici non includevano pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

La somministrazione basata sulla BSA è necessaria per normalizzare l'esposizione di Teizeild a tutto il peso corporeo (vedere Posologia e paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Teizeild nei bambini di età inferiore a 8 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Teizeild deve essere somministrato mediante infusione endovenosa per un minimo di 30 minuti.

Due dosi non devono essere somministrate lo stesso giorno.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) è stata osservata in studi clinici su pazienti trattati con teplizumab durante il periodo di trattamento e fino a 28 giorni dopo l'ultima somministrazione (vedere paragrafo 4.8). I sintomi della CRS includevano febbre, nausea, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, aumento dell'ALT, aumento dell'AST e aumento della bilirubina totale. Questi sintomi si sono generalmente verificati durante i primi 5 giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Per mitigare la CRS:

- Devono essere somministrati antipiretici, antistaminici e/o antiemetici prima del trattamento (vedere paragrafo 4.2).
- Devono essere monitorati gli enzimi epatici e la bilirubina durante il trattamento, più frequentemente entro la prima settimana. Interrompere la terapia nei pazienti che sviluppano livelli elevati di ALT o AST oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o bilirubina oltre 3 volte l'ULN.
- I sintomi della CRS devono essere trattati con antipiretici, antistaminici e/o antiemetici. Se si sviluppa una CRS grave, è necessario considerata la sospensione temporanea della dose per 1-2 giorni (e devono essere somministrate le dosi rimanenti per completare i cicli completi 14 giorni in giorni consecutivi). Se la CRS non migliora o se la CRS si ripresenta nonostante la pausa, può essere necessaria l'interruzione del trattamento.

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con Teizeild si sono verificate infezioni batteriche e virali, tra cui gastroenterite, cellulite, infezione polmonare, ascesso, sepsi (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Teizeild non è raccomandato in pazienti con infezione grave attiva o infezione cronica diversa dalle infezioni cutanee localizzate. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento. Se si sviluppa un'infezione grave, trattare in modo appropriato e Teizeild deve essere interrotto.

Linfopenia

In studi clinici, il 75% dei pazienti trattati con Teizeild ha sviluppato linfopenia. Per la maggior parte dei pazienti che hanno manifestato linfopenia, i livelli linfocitari hanno iniziato a risalire dopo il quinto giorno di trattamento e sono tornati ai valori pretrattamento entro due settimane dopo il completamento della terapia e senza interruzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

La conta dei globuli bianchi deve essere monitorata durante il periodo di trattamento. In caso di linfopenia grave prolungata ($< 0,5 \times 10^9$ cellule/L della durata di 1 settimana o più), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti trattati con Teizeild si sono verificate reazioni di ipersensibilità acuta, tra cui malattia da siero, angioedema, orticaria, eruzione cutanea, vomito e broncospasmo. Si sono verificate in almeno un paziente reazioni cutanee generalizzate e anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di gravi reazioni di ipersensibilità, devono essere trattate tempestivamente e l'uso di Teizeild deve essere sospeso.

Vaccinazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi-attenuati in pazienti trattati con Teizeild non è stata studiata. Inoltre, Teizeild può interferire con la risposta immunitaria alla vaccinazione e ridurre l'efficacia del vaccino.

- Tutte le vaccinazioni previste per fascia d'età prima di iniziare Teizeild devono essere somministrate (vedere paragrafo 4.2).
- Vaccini inattivati o a mRNA non sono raccomandati nelle 2 settimane precedenti al trattamento, durante il trattamento o fino a 6 settimane dopo il completamento del trattamento.
- Vaccini vivi-attenuati non sono raccomandati nelle 8 settimane precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento o fino a 52 settimane dopo il completamento del trattamento.

Monitoraggio del glucosio

È necessario monitorare la glicemia così come i segni e sintomi di ipoglicemia o iperglicemia e gestire il diabete, secondo le attuali linee guida della pratica clinica.

Altre considerazioni

I pazienti non devono manifestare diabete di tipo 2 (T2D) o disglycemia secondaria correlata a una condizione diversa dal T1D (ad esempio diabete secondario associato a farmaci o interventi chirurgici, diabete monogenico).

Strumenti educazionali/di sicurezza

Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti trattati con Teizeild devono conoscere le guide disponibili per l'uso sicuro di questo medicinale e informare i pazienti sui potenziali rischi associati all'uso di Teizeild.

- Guida per la minimizzazione del rischio per gli operatori sanitari: Guida per gli operatori sanitari
- Guida per la minimizzazione del rischio per i pazienti: Guida per il paziente – da fornire ai pazienti da parte degli operatori sanitari

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente “senza sodio”. Teizeild è somministrato in soluzione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9% (vedere paragrafo 6.6).

Polisorbato 80

Questo prodotto medicinale contiene 0,10 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 2 mL e 0,025 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 0,5 mL, equivalenti a 0,05 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione tra farmaci.

Teizeild deve essere somministrato con cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci associati a significative anomalie epatiche, citopenie e altri immunomodulatori.

Con Teizeild può verificarsi la sindrome da rilascio di citochine accompagnata da un lieve e transitorio aumento delle concentrazioni di IL-6.

Non si prevede che Teizeild presenti alcuna interazione farmaco-farmaco rilevante mediata dal citocromo P450.

Teizeild può interferire con la risposta immunitaria alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con teplizumab e per 30 giorni dopo l'ultima dose del trattamento. Teizeild non è raccomandato in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di teplizumab in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Teizeild non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se teplizumab sia escreto nel latte materno. I dati tossicologici negli animali suggeriscono l'escrezione di teplizumab nel latte di topi in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Teizeild e per 30 giorni dopo l'ultima dose del trattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici per teplizumab sugli effetti sulla fertilità. La fertilità e le prestazioni riproduttive non sono state influenzate nei topi di sesso femminile e maschile trattati con un anticorpo CD3 antimurino surrogato (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Teizeild altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stata segnalata stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state linfopenia (75%), leucopenia (58%), neutropenia (37%) ed eruzione cutanea (36%). La reazione avversa grave più frequente è stata la sindrome da rilascio di citochine (0,9%). Altre reazioni avverse gravi includevano aumento dell'alanina aminotransferasi (0,2%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (0,2%), linfopenia (0,2%), neutropenia (0,2%) e infezione (0,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che si verificano in pazienti nell'analisi di sicurezza aggregata degli studi clinici e nel contesto post-commercializzazione sono mostrate nella Tabella 1 secondo la Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA, presentate per categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Infezioni ¹	Riattivazione del virus di Epstein-Barr
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia,	Eosinofilia		

	diminuzione dell'Emoglobina			
Patologie del sistema immunitario		Sindrome da rilascio di citochine	Ipersensibilità ¹	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Vomito, Nausea	Diarrea, Dolore addominale		
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'Aspartato aminotransferasi	Bilirubina aumentata		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Prurito	Eruzione cutanea maculo-papulare, Eruzione cutanea pruriginosa, Orticaria, Esfoliazione cutanea		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, Stanchezza	Brividi		Dolore, Malessere

¹ Riferito come grave – vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Nello studio TN-10, la CRS è stata segnalata nel 2% dei pazienti trattati con Teizeild.

Nell'insieme di 7 sperimentazioni cliniche, il 6% dei pazienti trattati con Teizeild ha sviluppato la CRS. Nel 14% di questi pazienti, la CRS è stata segnalata come grave (vedere paragrafo 4.4). Gli aumenti delle transaminasi epatiche sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con Teizeild che hanno manifestato la CRS.

Infezioni gravi

Nello studio TN-10, infezioni gravi (cellulite, gastroenterite, infezione polmonare, ferita infetta) sono state segnalate nel 9% dei pazienti trattati con Teizeild.

Nell'insieme di 7 sperimentazioni cliniche sono state segnalate infezioni gravi nel 3,1% dei pazienti trattati con Teizeild, tra cui gastroenterite, cellulite, infezione polmonare, ascesso, sepsi e mononucleosi infettiva.

Linfopenia

Nello studio TN-10, la linfopenia è stata segnalata nel 73% dei pazienti trattati con Teizeild. Il nadir medio della conta linfocitaria si è verificato il giorno 5 del trattamento, con recupero e ritorno al basale entro la settimana 6 (vedere paragrafo 4.4).

Nell'insieme di 7 sperimentazioni cliniche, la linfopenia grave ($< 0,5 \times 10^9$ cellule/L) della durata di 1 settimana o più si è verificata nel 2% dei pazienti trattati con Teizeild e lo 0,5% dei pazienti ha interrotto definitivamente il trattamento a causa della linfopenia.

Eruzione cutanea e reazioni da ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono state segnalate con Teizeild nello studio TN-10. La malattia da siero è stata osservata nel 2% dei pazienti trattati con Teizeild.

Nell'insieme di 7 sperimentazioni cliniche su pazienti:

- È stata osservata anafilassi (con ipossia e broncospasmo) in un paziente trattato con Teizeild che è stato ricoverato in ospedale.
- È stato osservato angioedema (periorbitale e facciale) nello 0,2% dei pazienti trattati con Teizeild.
- L'1,2% dei pazienti trattati con Teizeild ha segnalato edema periferico e generalizzato.
- L'eruzione cutanea è stata osservata nel 36% dei pazienti trattati con Teizeild. Lo 0,3% dei pazienti trattati con Teizeild ha manifestato una grave eruzione cutanea.
- L'orticaria è stata segnalata nel 2,7% dei pazienti trattati con Teizeild.
- L'ipersensibilità è stata segnalata nell'1% dei pazienti trattati con Teizeild. Meno dello 0,1% dei pazienti trattati con Teizeild presentava una reazione di ipersensibilità grave.

Riduzione dell'emoglobina e trombocitopenia

Nell'insieme di 7 sperimentazioni cliniche, è stata segnalata una riduzione dell'emoglobina nel 23% dei pazienti trattati con Teizeild e la trombocitopenia è stata segnalata nel 17% dei pazienti trattati con Teizeild; il recupero si è verificato entro 2-4 settimane di trattamento. Negli studi clinici, l'1,2% dei pazienti trattati con Teizeild ha interrotto il trattamento a causa di emoglobina inferiore a 85 g/L (o una riduzione superiore a 20 g/L a un valore inferiore a 100 g/L) e l'1% ha interrotto Teizeild a causa della conta piastrinica inferiore a 50×10^9 piastrine/L.

Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina

Sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici e della bilirubina nei pazienti trattati con Teizeild, sia nel contesto della CRS sia nei pazienti senza CRS. All'analisi di laboratorio, il 7,8% dei pazienti trattati con Teizeild ha manifestato un picco di ALT superiore a 3 volte l'ULN. Per l'AST, il 5,3% dei pazienti trattati con Teizeild ha manifestato un picco di AST superiore a 3 volte l'ULN, l'1,7% superiore a 4 volte l'ULN e il 2,3% superiore a 5 volte l'ULN. La maggior parte degli aumenti degli enzimi epatici è stata transitoria e si è risolta 1-2 settimane dopo il trattamento.

Immunogenicità

L'incidenza osservata di anticorpi anti-farmaco (ADA) dipende fortemente dalla sensibilità e dalla specificità del saggio. Le differenze nei metodi di dosaggio precludono confronti significativi dell'incidenza di anticorpi anti-farmaco negli studi descritti di seguito con l'incidenza di anticorpi anti-farmaco in altri studi.

Nello studio controllato con placebo in pazienti di età pari o superiore a 8 anni con T1D allo stadio 2 (studio TN-10) (vedere paragrafo 5.1), circa il 57% dei pazienti trattati con Teizeild ha sviluppato anticorpi anti-teplizumab emergenti dal trattamento, il 46% dei quali ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Sulla base dei dati disponibili, non è possibile trarre conclusioni definitive per caratterizzare gli effetti degli ADA sulla farmacocinetica, sulla farmacodinamica o sull'efficacia di Teizeild.

Popolazione pediatrica

I dati di immunogenicità nei bambini di età inferiore a 8 anni non sono stati stabiliti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza clinica con il sovradosaggio con teplizumab.

Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Teizeild. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e devono essere prese immediatamente tutte le misure adeguate. Deve essere applicato il giudizio clinico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci nel diabete, codice ATC: A10XX01

Meccanismo d'azione

Teplizumab si lega a CD3 (un antigene di superficie cellulare presente sui linfociti T) e ritarda la progressione della malattia nei pazienti con T1D allo stadio 2. Il meccanismo può comportare una segnalazione da agonista parziale che porta alla disattivazione dei linfociti T CD8+ autoreattivi e riduce la distruzione immuno-mediata delle cellule beta pancreatiche. Teplizumab porta a un aumento della percentuale di linfociti T regolatori e di linfociti T CD8+ con segni di esaurimento nel sangue periferico.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici hanno dimostrato che teplizumab si lega alle molecole CD3 sulla superficie dei linfociti T CD4+ e CD8+ durante il trattamento, con l'internalizzazione del complesso teplizumab/CD3 dalla superficie dei linfociti T. Gli effetti farmacodinamici includono linfopenia transitoria con una riduzione dei linfociti T circolanti con un nadir il 5° giorno di somministrazione, durante un ciclo di 14 giorni di trattamento con teplizumab (vedere paragrafo 4.4). La relazione esposizione-risposta a teplizumab e il tempo della risposta farmacodinamica per la sicurezza e l'efficacia di teplizumab non sono stati completamente caratterizzati.

Popolazione di pazienti target

Teplizumab è indicato nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 8 anni con diagnosi di T1D allo stadio 2.

T1D allo stadio 2 è confermato da:

- Positività ad almeno due autoanticorpi anti-isole pancreatiche
- Disglicemia senza iperglicemia conclamata

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di teplizumab è stata valutata nel seguente studio clinico:

Studio TN-10

Studio randomizzato, in doppio cieco, guidato dagli eventi, controllato con placebo in 76 pazienti, di età compresa tra 8 e 49 anni con T1D allo stadio 2. Il T1D allo stadio 2 è stato definito come avente entrambi i seguenti fattori:

1. Due o più dei seguenti autoanticorpi anti-insula pancreatica:
 - Autoanticorpi decarbossilasi dell'acido glutammico 65 (GAD)
 - Autoanticorpo dell'insulina (IAA)
 - Autoanticorpo dell'antigene 2 associato all'insulinoma (IA-2A)
 - Autoanticorpo del trasportatore 8 dello zinco (ZnT8A)
 - Autoanticorpo delle cellule insulari (ICA)
2. Disglicemia al test orale di tolleranza al glucosio

In questo studio, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere teplizumab o placebo una volta al giorno mediante infusione endovenosa per 14 giorni. I 2 gruppi di trattamento erano:

- Gruppo 1: Dosi per via endovenosa giornaliere di 51 microgrammi/m², 103 microgrammi/m², 207 microgrammi/m² e 413 microgrammi/m² rispettivamente nei giorni dello studio da 0 a 3 e 1 dose di 826 microgrammi/m² in ciascuno dei giorni dello studio da 4 a 13. La dose totale per il ciclo di 14 giorni era di circa 9.034 microgrammi/m².
- Gruppo 2: Solo placebo per via endovenosa.

I pazienti nel gruppo trattato con teplizumab hanno avuto un'esposizione totale al farmaco paragonabile all'esposizione totale al farmaco ottenuta con la dose totale raccomandata di teplizumab (vedere paragrafo 4.2). L'endpoint primario di efficacia in questo studio era il tempo trascorso dalla randomizzazione allo sviluppo della diagnosi di T1D allo stadio 3.

Caratteristiche al basale dei pazienti

In questo studio, il 45% era di sesso femminile e l'età mediana era di 14 anni (72% aveva < 18 anni). Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche al basale dei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 8 anni con T1D allo stadio 2 (Studio TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Fascia di età		
≥ 18 anni	34%	19%
minore di < 18 anni	66%	81%
Quartili del gruppo di età pediatrica		
Da 8 a < 11 anni	21%	25%
Da 11 a < 14 anni	27%	31%
Da 14 a < 18 anni	18%	25%
Glucosio, mg/dl²		
mediana (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minuti, mediana (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minuti, mediana (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minuti, mediana (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minuti, mediana (min, max)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediana (min, max)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Sia DR3 che DR4	25%	22%
Solo DR3	23%	25%
Solo DR4	36%	44%
Né DR3 né DR4	11%	9%
Non analizzato	5%	0
Tipo di autoanticorpo positivo		
GAD 65	91%	88%
IAA	43%	34%

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Autoanticorpi positivi (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ Popolazione intention-to-treat (ITT)

² I dati sul glucosio sono valori dell'area sotto la curva di concentrazione temporale (AUC) del test di tolleranza al glucosio orale.

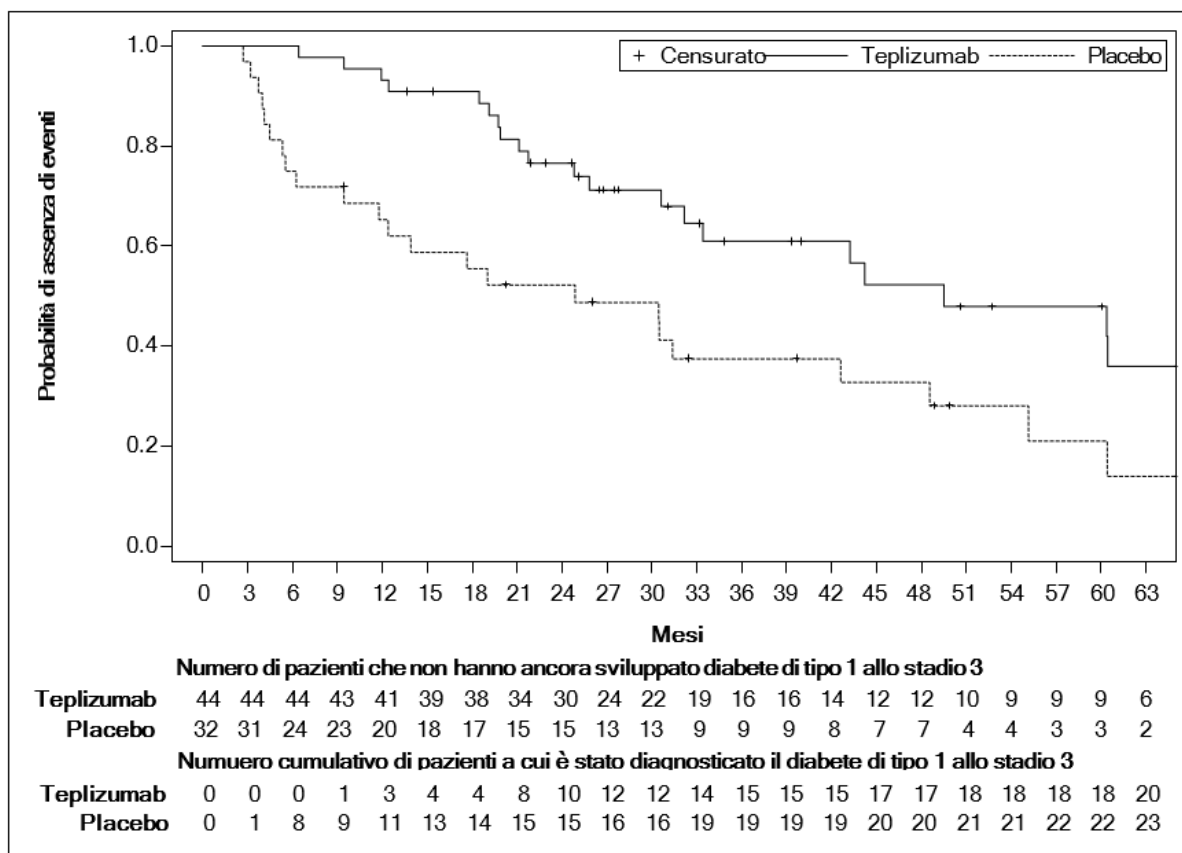
Abbreviazioni: HbA1c=emoglobina A1c, SD=deviazione standard, HLA=antigene leucocitario umano, GAD65=autoanticorpo della decarbossilasi dell'acido glutammico 65 (GAD), IAA=autoanticorpo insulinico, IA-2A=autoanticorpo dell'antigene 2 associato all'insulina, ZnT8A=autoanticorpo del trasportatore di zinco 8, ICA=autoanticorpo delle cellule insulari.

Risultati di efficacia

Nello studio TN-10, il T1D allo stadio 3 è stato diagnosticato in 20 (45%) pazienti trattati con teplizumab e in 23 (72%) dei pazienti trattati con placebo. Un modello dei rischi proporzionali di Cox, stratificato per età e valore del test orale di tolleranza al glucosio alla randomizzazione, ha dimostrato che il tempo mediano dalla randomizzazione alla diagnosi di T1D allo stadio 3 è stato di 50 mesi nel gruppo trattato con teplizumab e di 25 mesi nel gruppo trattato con placebo, con una differenza di 25 mesi. Con un tempo mediano di follow-up di 51 mesi, la terapia con teplizumab ha determinato un ritardo statisticamente significativo nello sviluppo del T1D allo stadio 3, rapporto di rischio 0,41 (IC al 95%: da 0,22 a 0,78; $p=0,0066$) (Figura 1).

Lo studio TN-10 non è stato disegnato per valutare se vi fossero differenze nell'efficacia tra i sottogruppi in base alle caratteristiche demografiche o alle caratteristiche della malattia al basale.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla diagnosi di T1D allo stadio 3 in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 8 anni con T1D allo stadio 2 per gruppo di trattamento (Studio TN-10)¹



¹ Popolazione ITT

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Teizeild contenente teplizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione del diabete mellito di tipo 1 allo stadio 3, come da piano di investigazione pediatrica (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, per l'indicazione concessa (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non si prevede che le concentrazioni allo stato stazionario di teplizumab siano raggiunte durante il ciclo di 14 giorni di teplizumab.

Assorbimento

Non vi sono informazioni sull'assorbimento poiché teplizumab viene somministrato per via endovenosa.

Distribuzione

Non sono stati condotti studi sul legame proteico in quanto teplizumab è un anticorpo monoclonale.

Metabolismo

Si prevede che teplizumab venga metabolizzato in piccoli peptidi mediante processi catabolici.

Eliminazione

L'eliminazione apparente all'emivita di teplizumab è di circa 3 giorni.

Popolazioni speciali

Età

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di teplizumab in base all'età (da 8 a 35 anni).

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di teplizumab in base al sesso.

Razza

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di teplizumab in base ai gruppi razziali (bianchi, asiatici).

Peso corporeo

La somministrazione basata sulla BSA normalizza l'esposizione a teplizumab indipendentemente dal peso corporeo.

Danno renale

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la farmacocinetica di teplizumab in pazienti con danno renale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la farmacocinetica di teplizumab in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di teplizumab nei bambini di età inferiore a 8 anni non è stata stabilita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale genotossico, compreso quello mutageno, di teplizumab. Come anticorpo, non si prevede che teplizumab interagisca direttamente con il DNA. Non sono stati condotti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno di teplizumab. Sulla base della valutazione del peso delle evidenze e del proposto meccanismo d'azione immunomodulatorio a lungo termine, non può essere completamente escluso un rischio di cancerogenicità molto basso.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Studi non clinici condotti sui topi utilizzando un anticorpo surrogato diretto contro CD3 murino indicano danni diretti o indiretti in relazione alla gravidanza e allo sviluppo embrionale/fetale.

In uno studio di tossicità embrio-fetale dello sviluppo in topi in gravidanza mediante iniezione sottocutanea a livelli di dosaggio di 0, 0,03, 0,3 o 20 mg/kg nei giorni di gestazione 6, 10 e 14, si è verificato un aumento della perdita post-impianto nel gruppo trattato con 20 mg/kg in presenza di tossicità materna.

In uno studio di tossicità dello sviluppo pre e postnatale in topi in gravidanza somministrato ogni 3 giorni dal giorno 6 della gestazione al giorno 19 dell'allattamento a dosi di 0, 0,3, 3 o 20 mg/kg, non è stata osservata alcuna tossicità materna o aumento dell'incidenza di perdita post-impianto. Sono state osservate riduzioni delle popolazioni di linfociti T e aumenti dei linfociti B e una riduzione della risposta immunitaria adattativa all'emocianina di patella (KLH) nella prole nei giorni postnatali 35 e 84 a 20 mg/kg. L'anticorpo surrogato era presente nel siero della prole a un livello inferiore all'1,5% di quello del siero materno alla dose elevata. È stata osservata una tendenza verso la riduzione della fertilità nella prole di genitrici a 20 mg/kg.

La fertilità e le prestazioni riproduttive non sono state influenzate nei topi di sesso femminile e maschile che hanno ricevuto un anticorpo anti-CD3 surrogato murino somministrato per via sottocutanea a dosi fino a 20 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato bibasico
Sodio fosfato monobasico
Polisorbato 80 (E433)
Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Teizeild non deve essere infuso in concomitanza nella stessa linea endovenosa con altri prodotti medicinali.

Materiali incompatibili:

- Sacche per infusione endovenosa in etilene-propilene (EPC) e polipropilene (PP)
- Set di infusione protetti dalla luce
- Per dosi di Teizeild < 68 microgrammi: polietilene (PE) e miscela di poliolefina (PO).
- Per dosi di Teizeild < 240 microgrammi: sacche in etilene vinil acetato (EVA)
- Flaconcini o siringhe in vetro per la preparazione della diluizione finale e l'infusione.

Questo prodotto medicinale deve essere preparato e somministrato come indicato nel paragrafo 4.2 e nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Dopo la diluizione

Sacche per infusione endovenosa

La stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato del prodotto. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima della somministrazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 6 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

Infusioni mediante siringa

La stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore in condizioni di refrigerazione (da 2°C a 8°C), seguite da non più di 6 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato del prodotto. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima della somministrazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 12 ore in condizioni di refrigerazione (da 2°C a 8°C), seguite da non più di 6 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in posizione verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Teizeild è fornito in:

concentrato da 2 mL contenente 2 mg di teplizumab in un flaconcino di vetro borosilicato di Tipo 1 da 2 mL con un tappo in gomma butilica e un sigillo in alluminio con un cappuccio staccabile in polipropilene blu. Confezioni da 1, 10 o 14 flaconcini.

concentrato da 0,5 mL contenente 0,5 mg di teplizumab in un flaconcino di vetro borosilicato di Tipo 1 da 2 mL con un tappo in gomma butilica e un sigillo in alluminio con un cappuccio staccabile in polipropilene arancione. Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione per la somministrazione endovenosa

- Teizeild deve essere diluito prima dell'uso. Ciò richiede un processo di diluizione in due passaggi.
- In preparazione alla diluizione, esaminare il flaconcino visivamente prima dell'uso (la soluzione deve essere trasparente e incolore). Non utilizzare Teizeild in presenza di particolato o alterazione del colore.
- Preparare in asepsi. Ogni flaconcino è destinato solo a una dose singola.
- Iniziare l'infusione immediatamente dopo la diluizione. Se non usato immediatamente, conservare la soluzione diluita per l'infusione (vedere paragrafo 6.3).

Calcolo della dose:

- Calcolare la BSA del paziente (es., utilizzando la formula di Mosteller) prima del trattamento.
- Utilizzando la BSA del paziente, calcolare la dose in base al giorno di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

$$\text{Dose (x mcg)} = \text{Livello di dosaggio giornaliero} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Determinare quanti flaconcini utilizzare sulla base della BSA del paziente e della dose calcolata.

Passaggio 1: Diluizione iniziale (1:10)

- Controllare l'etichetta del flaconcino prima di preparare la diluizione.

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 2 mg/2 mL:

- Preparare 18 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in:
 - Flaconcino di vetro sterile
oppure
 - Sacca per infusione sterile in polivinilcloruro (PVC) con di-(2-etilesil) ftalato (DEHP) ≤ 50 mL
oppure
 - Siringa sterile (polipropilene (PP), policarbonato (PC) o vetro)

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 0,5 mg/0,5 mL:

- Preparare 4,5 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in:
 - Flaconcino di vetro sterile
oppure
 - Sacca per infusione sterile in PVC con DEHP ≤ 25 mL
oppure
 - Siringa sterile (PP, PC o vetro)
- Rimuovere il cappuccio dal flaconcino – questo è l'orario di inizio della preparazione (vedere paragrafo 6.3).

In base ai requisiti di dosaggio della BSA, potrebbe essere necessario più di un flaconcino di Teizeild.

In questo caso, per assicurarsi che la dose completa per ogni giorno sia contenuta in una (1) sacca per infusione o siringa:

- Preparare separatamente le soluzioni di diluizione iniziali per ogni flaconcino
- Aggiungere il volume cumulativo per la dose calcolata a una singola sacca per infusione o siringa.

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 2 mg/2 mL:

- Estrarre 2 mL di Teizeild dal flaconcino e aggiungerli lentamente ai 18 mL della soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Miscelare delicatamente ruotando lentamente il flaconcino o facendo oscillare la sacca per infusione o la siringa. La risultante soluzione diluita da 20 mL contiene 100 microgrammi (mcg)/mL di teplizumab.

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 0,5 mg/0,5 mL:

- Estrarre 0,5 mL di Teizeild dal flaconcino e aggiungerli lentamente ai 4,5 mL della soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Miscelare delicatamente ruotando lentamente il flaconcino o facendo oscillare la sacca per infusione o la siringa. La risultante soluzione diluita da 5 mL contiene 100 microgrammi (mcg)/mL di teplizumab.

Per entrambe le confezioni:

- Calcolare il volume della soluzione di 100 mcg/mL di Teizeild (preparata nel Passaggio 1) da diluire ulteriormente nel Passaggio 2.

$$\text{Volume di diluizione iniziale, 1:10 (mL)} = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{100}$$

Passaggio 2: Diluizione finale

Vi sono due metodi diversi per la somministrazione endovenosa della diluizione finale: infusione con sacca per infusione o pompa a siringa. Utilizzare il calcolo appropriato a seconda del metodo selezionato.

- Metodo 1: Sacca per infusione per somministrazione endovenosa:
 - Utilizzando una siringa di dimensioni adeguate, prelevare il volume della soluzione diluita richiesto per la dose calcolata di quel giorno dalla soluzione da 100 mcg/mL (vedere Passaggio 1: Diluizione iniziale (1:10)).
 - Aggiungere lentamente il contenuto della siringa contenente la dose a una sacca per infusione in PVC con DEHP contenente 25 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/mL (0,9%). Oscillare delicatamente la sacca per infusione per assicurarsi che la soluzione si mescoli a sufficienza. Non agitare.
 - La somministrazione dell'infusione ha una durata minima di 30 minuti. La velocità può essere rallentata per la tollerabilità del paziente.
- Metodo 2: Siringa (PP o PC) per infusione endovenosa tramite pompa a siringa [intervallo di concentrazione da 15 mcg/mL a 60 mcg/mL con un volume massimo d'infusione di 60 mL]:
 - Calcolare il volume massimo che può essere somministrato per la dose calcolata (in base al giorno di trattamento, alla dose e alla BSA del paziente) utilizzando una concentrazione minima di infusione di 15 mcg/mL.

$$Volume_{Infusione}(mL) = \frac{Dose (x mcg)}{Concentrazione minima di infusione 15 mcg/mL}$$

- Calcolare il volume di soluzione fisiologica da aggiungere alla siringa per infusione:
 - a) Se il volume massimo calcolato da somministrare è ≤ 60 mL:
$$Volume_{Soluzione\ fisiologica}(mL) = Volume_{Infusione}(mL) - Volume_{diluizione\ iniziale, 1:10}(mL)$$
 - b) Se il volume massimo calcolato da somministrare supera i 60 mL, il volume massimo di infusione è limitato a 60 mL.
$$Volume_{Soluzione\ fisiologica}(mL) = 60\text{ mL} - Volume_{diluizione\ iniziale, 1:10}(mL)$$
- Misurare il volume appropriato di soluzione fisiologica e trasferirlo nella siringa per infusione.
- Utilizzando una siringa di dimensioni adeguate, prelevare il volume della soluzione di Teizeild diluita calcolato sopra (vedere volume della diluizione iniziale, 1:10) e aggiungerlo alla siringa per infusione.
- Oscillare delicatamente la siringa per infusione per assicurarsi che la soluzione si mescoli a sufficienza. Non agitare.

- Collegare la siringa per infusione a una pompa a siringa. La pompa a siringa deve supportare velocità fino a 1 mL/ora.
- Eseguire l'infusione con la pompa a siringa; **non spingere manualmente la siringa**. Calcolare la velocità di infusione (per garantire un minimo di 30 minuti). La velocità di infusione massima deve essere di 2 mL/min (massimo 120 mL/ora). La velocità effettiva varierà in base al volume di infusione, come mostrato di seguito.

$$\text{Velocità di infusione (mL/minuti)} = \frac{\text{Volume}_{\text{Infusione}}(\text{mL})}{30 \text{ minuti}}$$

- La somministrazione dell'infusione ha una durata minima di 30 minuti. La velocità può essere rallentata per la tollerabilità del paziente.

Smaltimento

La parte non utilizzata della soluzione diluita di Teizeild rimanente nella sacca per infusione in PVC con DEHP, nella siringa o nella fiala di vetro sterile deve essere gettata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 gennaio 2026

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics
21511 23rd Drive SE
Bothell, WA 98021
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstrasse 50
65926 Francoforte
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Teizeild in ogni Stato membro, il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato del programma formativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo mira a fornire informazioni relative ai rischi associati all'uso di Teizeild e a come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Teizeild è commercializzato, tutti gli operatori sanitari (HCP) e i pazienti/caregiver per i quali si prevede di prescrivere, dispensare e utilizzare Teizeild abbiano accesso a/ricevano i seguenti strumenti di consulenza educativa/di sicurezza da diffondere attraverso enti professionali:

- Guida per la minimizzazione del rischio per gli operatori sanitari: Guida per gli operatori sanitari
- Guida per la minimizzazione del rischio per i pazienti: Guida per il paziente

Guida per gli operatori sanitari

L'obiettivo è garantire (alla prescrizione e all'inizio del trattamento con teplizumab) una conversazione tra gli operatori sanitari che prescrivono/trattano e il/la paziente/rappresentante legale su informazioni specifiche e raccomandazioni importanti relative al trattamento con teplizumab. Queste sono relative ai seguenti problemi di sicurezza:

- Sindrome da rilascio di citochine,
- Linfopenia,
- Infezioni gravi.

La Guida HCP include i seguenti elementi chiave:

- Informazioni relative alla necessità di premedicare i pazienti, per monitorare l'emocromo totale, gli enzimi epatici prima, durante o dopo il trattamento,
- Linee guida per la vaccinazione prima o dopo il trattamento.

Guida per il paziente

L'obiettivo di questa guida è quello di informare i pazienti trattati con teplizumab e il loro rappresentante legale sui rischi correlati all'uso di teplizumab e che siano in grado di riconoscere i segni e i sintomi indicativi di tali rischi.

Al momento dell'inizio del trattamento, la guida del paziente sarà fornita dagli operatori sanitari al paziente/rappresentante legale (che il paziente deve conservare e potrà condividere con altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento). Gli operatori sanitari possono scaricare questa guida del paziente nei Paesi, ove disponibile. La guida del paziente aiuta il paziente a identificare i seguenti problemi di sicurezza:

- Sindrome da rilascio di citochine,
- Linfopenia,
- Infezioni gravi.

La guida del paziente include i seguenti elementi chiave:

- Informazioni per istruire il paziente sui segni/sintomi che potrebbero essere indicativi di questi rischi da segnalare immediatamente al medico o all'infermiere se si verificano,
- Linee guida per la vaccinazione prima o dopo il trattamento,
- Raccomandazione per i pazienti/il rappresentante legale di leggere attentamente il foglio illustrativo (FI).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teizeild 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
teplizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di teplizumab in 2 mL di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico, sodio fosfato monobasico, polisorbato 80, cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino, 2 mg/2 mL

10 flaconcini, 2 mg/2 mL

14 flaconcini, 2 mg/2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Uso endovenoso dopo diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

[QR code da inserire]

teizeild.info.sanofi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1998/001 1 flaconcino

EU/1/25/1998/002 10 flaconcini

EU/1/25/1998/003 14 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teizeild 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
teplizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 0,5 mg di teplizumab in 0,5 mL di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico, sodio fosfato monobasico, polisorbato 80, cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino, 0,5 mg/0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
[QR code da inserire]
teizeild.info.sanofi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/25/1998/004 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Teizeild 1 mg/mL concentrato sterile
teplizumab
Uso EV dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg/2 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Teizeild 1 mg/mL concentrato sterile
teplizumab
Uso EV dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mg/0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Teizeild 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione teplizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Teizeild e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Teizeild
3. Come viene somministrato Teizeild
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Teizeild
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Teizeild e a cosa serve

Teizeild è un medicinale contenente il principio attivo teplizumab. Teplizumab è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina specializzata a riconoscere ed attaccare un bersaglio.

Teizeild è utilizzato in adulti e bambini di età pari o superiore a 8 anni che sono affetti da diabete di tipo 1 (T1D) allo stadio 2. È utilizzato per ritardare l'insorgenza del T1D allo stadio 3 in questi pazienti.

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una condizione autoimmune che si verifica quando il sistema immunitario (le naturali difese corporee) attacca erroneamente le cellule del pancreas (chiamate cellule beta) che producono insulina (un ormone che controlla la quantità di glucosio (zucchero) nel sangue). Nel corso del tempo, ciò porta a una completa mancanza di insulina nell'organismo.

T1D si sviluppa in tre stadi. Nel T1D allo stadio 1, i livelli di glicemia sono normali e non si manifestano sintomi. Nel T1D allo stadio 2, i livelli di zucchero nel sangue iniziano ad aumentare e diventano anormali. Nel T1D allo stadio 3, il tuo corpo non produce abbastanza insulina per tenere sotto controllo la glicemia e avrai bisogno di una terapia con insulina per gestire questa condizione.

Prima di iniziare il trattamento con Teizeild il medico confermerà che hai T1D allo stadio 2, assicurandosi che risulti positivo a 2 o più autoanticorpi (un tipo di proteina prodotta dal sistema immunitario) che indicano la distruzione autoimmune delle cellule beta nel pancreas e che tu abbia disglycemia senza livelli di zucchero nel sangue costantemente elevati (iperglicemia conclamata).

Il principio attivo di Teizeild, teplizumab, si lega a una molecola attivatrice sulla superficie delle cellule T (un tipo di globuli bianchi) nota come CD3. Legandosi al CD3, teplizumab disattiva le cellule T che attaccano e distruggono le cellule beta, questo aiuta a preservare la funzione delle cellule beta e rallenta la progressione del diabete di tipo 1 (T1D).

Se ha domande su come funziona Teizeild o sul trattamento con Teizeild, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Teizeild

Non deve assumere Teizeild

- se è allergico a teplizumab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista riguardo tutte le condizioni mediche di cui soffre prima di assumere Teizeild, anche se:

- presenta un'infezione grave o un'infezione che non si risolve o che continua a ripresentarsi.
- recentemente ha ricevuto o ha in programma di ricevere un vaccino. Teizeild può influenzare il funzionamento di un vaccino. Informi il medico, l'infermiere o il farmacista che è in trattamento con Teizeild prima di sottoporsi a una vaccinazione. A seconda del tipo di vaccino, il medico Le dirà quando potrà ricevere in sicurezza qualsiasi vaccino prima e dopo il trattamento con Teizeild.

Dopo che le è stato somministrato Teizeild

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se presenta uno dei seguenti sintomi:

- Febbre, sensazione di malessere (nausea), stanchezza, mal di testa, dolore muscolare (mialgia) e dolore articolare (artralgia) o aumento degli enzimi epatici nel sangue, che possono essere segni e sintomi di una condizione grave nota come sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Febbre, brividi, stanchezza, nausea, vomito, tosse, respiro corto, dolore toracico, linfonodi ingrossati e/o un nodulo gonfio e doloroso che risulta caldo al tatto (ascesso). Questi possono essere sintomi di un'infezione (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Orticaria, eruzione cutanea, dolore o gonfiore articolare, prurito, capogiri, respiro sibilante, difficoltà respiratorie o gonfiore della lingua e delle labbra. Questi possono essere sintomi di reazioni allergiche (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Teizeild può ridurre la conta dei linfociti, un tipo di globuli bianchi che aiutano a combattere le infezioni (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Il medico eseguirà degli esami del sangue per controllare il fegato e l'emocromo completo prima che Lei inizi il trattamento e durante il trattamento con Teizeild.

Guida per il paziente

Le informazioni contenute in questo Foglio illustrativo sono riportate nella Guida per il paziente che Le è stata consegnata dal medico. Qualora avesse domande sul trattamento, la legga attentamente e si rivolga al medico. **Bambini**

La sicurezza e l'efficacia di Teizeild nei bambini di età inferiore a 8 anni non sono state stabilite.

Altri medicinali e Teizeild

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Teizeild potrebbe nuocere al nascituro.

- Teizeild non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne che possono avere figli che non utilizzano metodi contraccettivi (contraccezione).

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta allattando al seno o sta pianificando di allattare al seno. Non è noto se Teizeild venga trasmesso nel latte materno e se possa nuocere al bambino.

- Si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con Teizeild e per 30 giorni dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Teizeild non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, se avverte stanchezza, non guidi o utilizzi macchinari prima di parlarne con il medico, l'infermiere o il farmacista.

Teizeild contiene sodio e polisorbato 80

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,10 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 2 mL e 0,025 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 0,5 mL, che è equivalente a 0,05 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se Lei o Suo/a figlio/a presenta eventuali allergie note.

3. Come viene somministrato Teizeild

Teizeild è somministrato da un operatore sanitario con accesso a un adeguato supporto medico per gestire potenziali reazioni avverse gravi. Teizeild è somministrato attraverso un'infusione (fleboclisi) in una vena (endovenosa, EV).

Il medico stabilirà la dose di Teizeild in base alla sua superficie corporea, che è un modo per misurare l'area totale del corpo.

Con quale frequenza viene somministrato Teizeild

L'infusione sarà somministrata una volta al giorno per 14 giorni. Ogni infusione durerà un minimo di 30 minuti.

Per i primi 5 giorni di trattamento, il medico o l'infermiere Le somministreranno dei medicinali per via orale per ridurre il rischio di sviluppo della sindrome da rilascio di citochine.

Questi medicinali includono:

- ibuprofene o naprossene – o altri medicinali per la febbre come il paracetamolo
- un antistaminico – un medicinale utilizzato per trattare le allergie
- un medicinale anti-nausea.

Se Le viene somministrato più Teizeild di quanto deve

Se Le viene somministrato un quantitativo eccessivo di Teizeild, il medico tratterà e monitorerà gli effetti indesiderati che potrebbero manifestarsi.

Se salta un'infusione di Teizeild

Se salta un'infusione programmata, il medico o l'infermiere continuerà a somministrarle il trattamento il giorno successivo programmato. Non riceverà 2 infusioni lo stesso giorno.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico, all'infermiere o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante e dopo il trattamento con Teizeild, il medico o l'infermiere controllerà la presenza di effetti indesiderati gravi, nonché altri effetti indesiderati, e la tratterà secondo necessità.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

Riduzione dei linfociti (un tipo di globuli bianchi), misurata con le analisi del sangue.

- Ciò può accadere dopo la prima dose.
- Ciò può influire sulla capacità dell'organismo di combattere le infezioni.
- Una diminuzione più prolungata e grave dei linfociti potrebbe aumentare la suscettibilità alle infezioni (vedere il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di ricevere Teizeild").
- La conta linfocitaria dovrebbe tornare alla normalità dopo la quinta dose di Teizeild.

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

I segni e i sintomi possono iniziare durante i primi 5 giorni di trattamento e possono includere:

- febbre
- sensazione di stanchezza
- dolore muscolare e articolare
- nausea
- mal di testa
- aumento degli enzimi epatici e della bilirubina (un prodotto di degradazione dei globuli rossi) nel sangue.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare meno di 1 persona ogni 100)

- Infezioni, con sintomi quali febbre, brividi, stanchezza, nausea, vomito, tosse, respiro corto, dolore toracico, linfonodi ingrossati o dolenti, rigonfiamento con sensazione di calore (ascesso);
- Ipersensibilità, con sintomi quali orticaria, eruzioni cutanee, dolori articolari o gonfiore, prurito, capogiri, respiro sibilante, difficoltà respiratorie o gonfiore della lingua e delle labbra.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Riduzione dei livelli delle piastrine, componenti che aiutano la coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- Riduzione dei livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- Riduzione dei livelli dei globuli bianchi (leucopenia)
- Diminuzione dell'emoglobina (la proteina dei globuli rossi che trasporta ossigeno nel corpo)
- Mal di testa
- Vomito

- Nausea
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici
- Eruzione cutanea
- Sensazione di prurito
- Febbre (piressia)
- Sensazione di stanchezza (affaticamento)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Aumento dei livelli di eosinofili, un tipo di globuli bianchi (eosinofilia)
- Diarrea
- Dolore addominale (pancia)
- Aumento dei livelli di bilirubina
- Cute pruriginosa
- Rigonfiamenti rossi e pruriginosi in rilievo sulla pelle (orticaria)
- Esfoliazione cutanea
- Brividi

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Riattivazione della mononucleosi (virus di Epstein-Barr)
- Dolore
- Malattia

Il medico o l'infermiere potrebbe sospendere o interrompere il trattamento in caso di problemi epatici, se presenta un'infezione seria o se le conte ematiche rimangono troppo basse.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Teizeild

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di questo medicinale e dello smaltimento corretto di qualsiasi prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare i flaconcini.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in posizione verticale.

Dopo la diluizione

Sacche per infusione EV

La stabilità chimica, fisica e microbica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima dell'utilizzo sono a carico dell'utente e non devono superare le 6 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C).

Infusioni con siringa

La stabilità chimica, fisica e microbica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore in condizioni di refrigerazione (da 2 °C a 8 °C), seguite da non più di 6 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare immediatamente il prodotto. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima dell'utilizzo sono di responsabilità dell'utente e non devono superare le 12 ore in condizioni di refrigerazione (da 2 °C a 8 °C), seguite da non più di 6 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al medico o all'infermiere come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Teizeild

- Il principio attivo è teplizumab.
- Un flaconcino può contenere 2 mg o 0,5 mg di teplizumab
- Gli altri componenti (eccipienti) sono sodio fosfato dibasico, sodio fosfato monobasico, polisorbato 80 (E433), cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Teizeild contiene sodio e polisorbato 80").

Descrizione dell'aspetto di Teizeild e contenuto della confezione

Teizeild è un concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino (1 mg/mL). È una soluzione limpida e incolora. Teizeild è fornito in una confezione di cartone contenente 1, 10 o 14 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstrasse 50
65926 Francoforte
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 hf.

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione per la somministrazione endovenosa

- Teizeild deve essere diluito prima dell'uso. Ciò richiede un processo di diluizione in due passaggi.
- In preparazione alla diluizione, esaminare il flaconcino visivamente prima dell'uso (la soluzione è trasparente e incolore). Non utilizzare in presenza di particolato o alterazione del colore.
- Preparare utilizzando una tecnica asettica. Ogni flaconcino è destinato solo a una dose singola.
- Iniziare l'infusione immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzata immediatamente, conservare la soluzione per infusione diluita (vedere il foglio illustrativo, paragrafo "Come conservare Teizeild").

Calcolo della dose:

- Calcolare la BSA del paziente (es. utilizzando la formula di Mosteller) prima del trattamento.
- Utilizzando la BSA del paziente, calcolare la dose in base all'indicazione e al giorno di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

$$\text{Dose (x mcg)} = \text{Livello di dosaggio giornaliero} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Determinare quanti flaconcini utilizzare sulla base della BSA del paziente e della dose calcolata.

Passaggio 1: Diluizione iniziale (1:10)

- Controllare l'etichetta del flaconcino prima di preparare la diluizione.

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 0,5 mg/0,5 mL:

- Preparare 18 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in una:
 - Flaconcino di vetro sterile
 - oppure
 - Sacca per infusione sterile in polivinilcloruro (PVC) con di-(2-etilesil) ftalato (DEHP) ≤ 50 mL
 - oppure

- Siringa sterile (polipropilene (PP), policarbonato (PC) o vetro)

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 0,5 mg/0,5 mL:

- Preparare 4,5 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in:
 - Flaconcino di vetro sterile
oppure
 - Sacca per infusione sterile in PVC con DEHP ≤ 25 mL
oppure
 - Siringa sterile (PP, PC o vetro)
- Rimuovere il cappuccio dalla flaconcino – questo è l'orario di inizio della preparazione.

In base ai requisiti di dosaggio della BSA, potrebbe essere necessario più di un flaconcino di Teizeild.

In questo caso, per assicurarsi che la dose completa per ogni giorno sia contenuta in una (1) sacca per infusione o siringa:

- Preparare separatamente le soluzioni di diluizione iniziale per ogni vial
- Aggiungere il volume cumulativo per la dose calcolata a una singola sacca per infusione o siringa

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 2 mg/2 mL:

- Estrarre 2 mL di Teizeild dal flaconcino e aggiungerli lentamente ai 18 mL della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Miscelare delicatamente ruotando lentamente il flaconcino o facendo oscillare la sacca per infusione o la siringa. La risultante soluzione diluita da 20 mL contiene 100 microgrammi (mcg)/mL di teplizumab.

In caso si utilizzi un flaconcino contenente 0,5 mg/0,5 mL:

- Estrarre 0,5 mL di Teizeild dal flaconcino e aggiungerli lentamente ai 4,5 mL della soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Miscelare delicatamente ruotando lentamente il flaconcino o facendo oscillare la sacca per infusione o la siringa. La risultante soluzione diluita da 5 mL contiene 100 microgrammi (mcg)/mL di teplizumab.

Per entrambe i confezionamenti:

- Calcolare il volume della soluzione di 100 mcg/mL di Teizeild (preparata nel Passaggio 1) da diluire ulteriormente nel Passaggio 2.

$$\text{Volume di diluizione iniziale, 1:10 (mL)} = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{100}$$

Passaggio 2: Diluizione finale

Vi sono due metodi diversi per la somministrazione endovenosa della diluizione finale: infusione con sacca per infusione o pompa a siringa. Utilizzare il calcolo appropriato a seconda del metodo selezionato.

- Metodo 1: Sacca per infusione per somministrazione endovenosa:
 - Utilizzando una siringa di dimensioni adeguate, prelevare il volume della soluzione diluita richiesto per la dose calcolata di quel giorno dalla soluzione da 100 mcg/mL (vedere Passaggio 1: Diluizione iniziale (1:10)).
 - Aggiungere lentamente il contenuto della siringa contenente la dose a una sacca per infusione in PVC con DEHP contenente 25 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Oscillare delicatamente la sacca per infusione per assicurarsi che la soluzione si mescoli a sufficienza. Non agitare.
 - La somministrazione dell'infusione ha una durata minima di 30 minuti. La velocità può essere rallentata per la tollerabilità del paziente.
- Metodo 2: Siringa (PP o PC) per infusione endovenosa tramite pompa a siringa [intervallo di concentrazione da 15 mcg/mL a 60 mcg/mL con un volume massimo d'infusione di 60 mL]:
 - Calcolare il volume massimo che può essere somministrato per la dose calcolata (in base al giorno di trattamento, alla dose e alla BSA del paziente) utilizzando una concentrazione minima di infusione di 15 mcg/mL.

$$\text{Volume}_{\text{Infusione}}(\text{mL}) = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{\text{Concentrazione minima di infusione 15 mcg/mL}}$$

- Calcolare il volume di soluzione fisiologica da aggiungere alla siringa per infusione:
 - a) Se il volume massimo calcolato da somministrare è ≤ 60 mL:
$$\text{Volume}_{\text{Soluzione fisiologica}}(\text{mL}) = \text{Volume}_{\text{Infusione}}(\text{mL}) - \text{Volume}_{\text{diluizione iniziale, 1:10}}(\text{mL})$$
 - b) Se il volume massimo calcolato da somministrare supera i 60 mL, il volume massimo di infusione è limitato a 60 mL.
$$\text{Volume}_{\text{Soluzione fisiologica}}(\text{mL}) = 60 \text{ mL} - \text{Volume}_{\text{diluizione iniziale, 1:10}}(\text{mL})$$
- Misurare il volume appropriato di soluzione fisiologica e trasferirlo nella siringa per infusione.
- Utilizzando una siringa di dimensioni adeguate, prelevare il volume della soluzione di Teizeild diluita calcolato sopra (vedere volume della diluizione iniziale, 1:10) e aggiungerlo alla siringa per infusione.
- Oscillare delicatamente la siringa per infusione per assicurarsi che la soluzione si mescoli a sufficienza. Non agitare.
- Collegare la siringa per infusione a una pompa a siringa. La pompa a siringa deve supportare velocità fino a 1 mL/ora.

- Eseguire l'infusione con la pompa a siringa – **non spingere manualmente la siringa**. Calcolare la velocità di infusione (per garantire un minimo di 30 minuti). La velocità di infusione massima deve essere di 2 mL/min (massimo 120 mL/ora). La velocità effettiva varierà in base al volume di infusione, come mostrato di seguito.

$$\text{Velocità di infusione (mL/minuto)} = \frac{\text{Volume}_{\text{Infusione}}(\text{mL})}{30 \text{ minuti}}$$

- La somministrazione dell'infusione ha una durata minima di 30 minuti. La velocità può essere rallentata per la tollerabilità del paziente.

Smaltimento

La parte non utilizzata della soluzione diluita di Teizeild rimanente nella sacca per infusione in PVC con DEHP, nella siringa o nel flaconcino di vetro sterile deve essere gettata.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le normative locali.