

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teizeild 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename infuzinio tirpalo koncentrato ml yra 1 mg teplizumabo (*teplizumabum*).

Kiekviename flakone 2 ml koncentrato yra 2 mg teplizumabo (2 mg/2 ml).

Kiekviename flakone 0,5 ml koncentrato yra 0,5 mg teplizumabo (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumabas yra monokloninis antikūnas (žmogui pritaikytas IgG1 kapa), išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename teplizumabo 2 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 7,45 mg natrio ir 0,10 mg polisorbato 80.

Kiekviename teplizumabo 0,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 1,86 mg natrio ir 0,025 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Teizeild vartojamas 3 stadijos 1 tipo cukrinio diabeto (1TCD) pasireiškimui pavėlinti suaugusiesiems ir 8 metų bei vyresniems vaikams, kurie serga 2 stadijos 1TCD.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Teizeild turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, turintis prieigą prie tinkamų medicininės pagalbos priemonių, kad būtų galima kontroliuoti galimas sunkias nepageidaujamas reakcijas.

Laboratorinis vertinimas ir vakcinavimas prieš gydymo pradžią

- Prieš pradedant gydymą Teizeild, reikia atlikti išsamius kraujo ląstelių skaičiaus ir kepenų fermentų aktyvumo tyrimus.
- Teizeild nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra (žr. 4.4 skyrių):
 - o limfocitų skaičius mažesnis nei $1,0 \times 10^9$ limfocitų/l;
 - o hemoglobino koncentracija mažesnė nei 100 g/l;

- trombocitų skaičius mažesnis nei 100×10^9 trombocitų/l;
 - absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $1,5 \times 10^9$ neutrofilų/l;
 - padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) arba aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas, daugiau kaip 2 kartus viršijantis normos viršutinę ribą (VNR), arba padidėjusi bilirubino koncentracija, daugiau kaip 1,5 karto viršijanti VNR;
 - laboratoriniai arba klinikiniai įrodymai, patvirtinantys ūminę Epšteino-Baro viruso (EBV) arba citomegaloviruso (CMV) infekciją;
 - aktyvi sunki infekcija arba lėtinė aktyvi infekcija, išskyrus lokalizuotas odos infekcijas.
- Prieš pradedant gydymą Teizeild, reikia atlikti visas amžiui tinkamas vakcinacijas (išsamios rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje).

Parengtinis gydymas

Prieš Teizeild infuziją pirmąsias 5 dozavimo dienas reikia taikyti parengtinį gydymą: (1) nesteroidiniu vaistiniu preparatu nuo uždegimo (NVPNU) arba paracetamoliu, (2) antihistamininiu vaistiniu preparatu ir (3) galima apsvarstyti galimybę skirti antiemetiką (žr. 4.4 skyrių). Prireikus turi būti skiriamos papildomos parengtinio gydymo dozės.

Dozavimas

Teizeild turi būti vartojamas intravenine infuzija (ne trumpesne kaip 30 minučių), skiriant dozę pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), vieną kartą per parą 14 dienų iš eilės taip, kaip nurodyta toliau.

- 1 diena: 65 mikrogramai/m²
- 2 diena: 125 mikrogramai/m²
- 3 diena: 250 mikrogramų/m²
- 4 diena: 500 mikrogramų/m²
- 5–14 dienos: 1 030 mikrogramų/m²

Praleista (-os) dozė (-s)

Jei praleidžiama numatyta Teizeild infuzija, gydymą reikia tęsti, skiriant visas likusias dozes iš eilės einančiomis dienomis, kad būtų užbaigtas 14 dienų gydymo kursas.

Gydymo nutraukimas

Atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčių sunkumą, gali tekti laikinai nutraukti gydymą. Remiantis klinikiniu vertinimu, gydymą reikia laikinai nutraukti, jeigu reikšmingai sumažėja trombocitų skaičius, neutrofilų skaičius arba hemoglobino koncentracija.

Laikinas gydymo nutraukimas neturi viršyti 3 dienų. Dozavimą galima atnaujinti, skiriant visas likusias dozes iš eilės einančiomis dienomis, kad būtų užbaigtas 14 dienų gydymo kursas (pvz., jei dozės nebuvo skiriamos 4 ir 5 dieną, dozavimą galima atnaujinti 6 dieną, skiriant 4 dienai nustatytą dozę).

Gydymą reikia nutraukti visam laikui, jeigu:

- padidėja kepenų fermentų aktyvumas (ALT ar AST aktyvumas daugiau nei 5 kartus viršija VNR) arba bilirubino koncentracija daugiau nei 3 kartus viršija VNR;
- yra ilgalaikė sunki limfopenija (limfocitų kiekis $< 0,5 \times 10^9$ limfocitų/l, išliekantis 1 savaitę ar ilgiau);
- kliniškai reikšmingai (gydytojo sprendimu, remiantis individualiais paciento duomenimis) sumažėja trombocitų skaičius, neutrofilų skaičius ar hemoglobino rodmuo 3 dienas iš eilės;
- pasireiškia sunki infekcija.

Papildomos informacijos pateikiama 4.4 ir 4.8 skyriuje.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

I klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Kūno svoris

Siekiant normalizuoti Teizeild ekspoziciją pagal kūno svorį, būtina dozuoti remiantis KPP (žr. poskyrį „Dozavimas“ ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Teizeild saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 8 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

Teizeild reikia skirti ne trumpesne kaip 30 minučių trukmės intravenine infuzija.

Negalima skirti dviejų dozių tą pačią dieną.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelio pabaigoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Klinikinių tyrimų metu teplizumabu gydytiems pacientams gydymo laikotarpiu ir 28 dienų laikotarpiu po paskutinės dozės suvartojimo buvo pastebėtas citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) (žr. 4.8 skyrių). CIS simptomai buvo karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, artralgija, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas ir padidėjusi bendro bilirubino koncentracija. Šie simptomai paprastai pasireiškė per pirmąsias 5 gydymo dienas (žr. 4.8 skyrių).

Priemonės CIS rizikai sumažinti:

- prieš gydymą būtina skirti antipiretikus, antihistamininius vaistinius preparatus ir (arba) antiemetikus (žr. 4.2 skyrių);
- būtina stebėti kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino koncentraciją gydymo metu (pirmąją savaitę – dažniau). Pacientams, kurių ALT arba AST aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus viršijant viršutinę normos ribą (VNR) arba bilirubino koncentracija padidėja daugiau kaip 3 kartus viršijant VNR, gydymą reikia nutraukti;
- CIS simptomus reikia gydyti antipiretikais, antihistamininiais vaistiniais preparatais ir (arba) antiemetikais. Jeigu pasireiškia sunkus CIS, reikia apsvarstyti galimybę laikinai 1–2 dienoms nutraukti vaistinio preparato vartojimą (likusias dozes reikia skirti iš eilės einančiomis dienomis, kad būtų užbaigtas 14 dienų gydymo kursas). Jeigu CIS nepalengvėja arba CIS pasikartoja, nepaisant pertraukos, gydymą gali tekti nutraukti.

Sunkios infekcijos

Teizeild gydytiems pacientams pasireiškė bakterinės ir virusinės infekcijos, įskaitant gastroenteritą, celiulitą, pneumoniją, abscesą ir sepsį (žr. 4.8 skyrių). Teizeild nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra aktyvi sunki infekcija arba lėtinė infekcija, išskyrus lokalizuotas odos infekcijas. Gydomo metu ir po jo pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų. Jei pasireiškia sunki infekcija, reikia skirti tinkamą gydymą ir nutraukti Teizeild vartojimą.

Limfopenija

Klinikinių tyrimų metu 75 % Teizeild gydytų pacientų pasireiškė limfopenija. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė limfopenija, limfocitų kiekis pradėjo atsistatyti po penktos gydymo dienos ir grįžo į prieš gydymą buvusį lygį per dvi savaites po gydymo pabaigos, nenutraukiant dozės vartojimo (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo laikotarpiu būtina stebėti leukocitų skaičių. Jeigu pasireiškia ilgalaikė sunki limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l 1 savaitę ar ilgiau), gydymą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Teizeild gydytiems pacientams pasireiškė ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant seruminę ligą, angioneurozinę edemą, dilgėlinę, bėrimą, vėmimą ir bronchų spazmą. Mažiausiai vienam pacientui pasireiškė generalizuotos odos reakcijos ir anafilaksija (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, reikia nutraukti Teizeild vartojimą ir nedelsiant pradėti gydymą.

Vakcinacijos

Imunizacijos gyvomis susilpnintomis vakcinomis saugumas Teizeild gydomiems pacientams nebuvo tiriamas. Be to, Teizeild gali sutrikdyti imuninį atsaką į vakcinaciją ir sumažinti vakcinos veiksmingumą.

- Prieš pradėdant gydymą Teizeild, reikia atlikti visas amžiui tinkamas vakcinacijas (žr. 4.2 skyrių).
- Vakcinacija inaktyvuotomis arba mRNR vakcinomis nerekomenduojama 2 savaitių laikotarpiu prieš bet kurį gydymą, gydymo metu arba laikotarpiu iki 6 savaitių po bet kurio gydymo pabaigos.
- Vakcinacija gyvomis susilpnintomis vakcinomis nerekomenduojama 8 savaitių laikotarpiu prieš pradėdant gydymą, gydymo metu arba laikotarpiu iki 52 savaitių po gydymo pabaigos.

Gliukozės koncentracijos stebėjimas

Būtina stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje ir ar nepasireiškia hipoglikemijos ar hiperglikemijos požymių ir simptomų bei kontroliuoti cukrinį diabetą, vadovaujantis galiojančiomis praktikos gairėmis.

Kiti aspektai

Pacientai neturi sirgti 2 tipo cukriniu diabetu (2TCD) ar antrine disglukemija, susijusia su kita liga nei 1TCD (pvz., vaistinių preparatų ar operacijos sukeltu cukriniu diabetu, monogeniniu cukriniu diabetu).

Mokomosios / saugumo priemonės

Sveikatos priežiūros specialistai, dalyvaujantys Teizeild gydomų pacientų priežiūroje, turi būti susipažinę su šio vaistinio preparato saugaus vartojimo gairėmis ir informuoti pacientus apie galimą riziką, susijusią su Teizeild vartojimu.

- Rizikos mažinimo vadovas sveikatos priežiūros specialistams: Sveikatos priežiūros specialisto vadovas;
- Rizikos mažinimo vadovas pacientams: Paciento vadovas – jį pacientams turi duoti sveikatos priežiūros specialistai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Teizeild skiriamas 0,9 % natrio chlorido intraveniniame tirpale (žr. 6.6 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 2 ml flakone yra 0,10 mg polisorbato 80, o kiekviename šio vaistinio preparato 0,5 ml flakone yra 0,025 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,05 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Teizeild reikia skirti atsargiai pacientams, kurie tuo pat metu vartoja vaistinių preparatų, susijusių su reikšmingais kepenų funkcijos sutrikimais ar citopenija, ir kitokių imunomoduliatorių.

Vartojant Teizeild, gali pasireikšti citokinų išsiskyrimo sindromas, kartu nedaug ir laikinai padidėjant IL-6 koncentracijai.

Nesitikima, kad Teizeild turės kokios nors reikšmingos įtakos citochromo P450 sukeltai vaistinių preparatų sąveikai.

Teizeild gali trikdyti imuninį atsaką į vakcinaciją (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo teplizumabu metu ir 30 dienų po paskutiniosios dozės pavartojimo. Teizeild nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie teplizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Teizeild nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar teplizumabo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Su gyvūnais gauti toksikologiniai duomenys rodo, kad teplizumabo išsiskiria į laktuojančių pelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Žindymą reikia nutraukti gydymo Teizeild metu ir 30 dienų po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie teplizumabo poveikį vaisingumui nėra. Pelių patelėms ir patinams, kuriems buvo skiriamas pakaitinis anti-pelės CD3 antikūnas, vaisingumas ir reprodukcinės funkcijos nepakito (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Teplizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Gauta pranešimų apie nuovargį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (75 %), leukopenija (58 %), neutropenija (37 %) ir bėrimas (36 %). Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (0,9 %). Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (0,2 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (0,2 %), limfopenija (0,2 %), neutropenija (0,2 %) ir infekcija (0,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams remiantis apibendrintais klinikinių tyrimų ir vartojimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautais saugumo duomenimis, yra pateikiamos 1 lentelėje suskirstytos pagal MedDRA organų sistemas ir dažnio kategorijas, dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Infekcijos ¹	Pakartotinis Epšteino-Baro viruso suaktyvėjimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija	Eozinofilija		
Imuninės sistemos sutrikimai		Citokinų išsiskyrimo sindromas	Padidėjęs jautrumas ¹	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas, pykinimas	Viduriavimas, pilvo skausmas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės	Padidėjusi bilirubino koncentracija		

	aktyvumo padidėjimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas, niežėjimas	Makulopapulinis bėrimas, bėrimas su niežėjimu, dilgėlinė, odos lupimasis		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, nuovargis	Šaltkrėtis		Skausmas, negalavimas

¹ Praneštos kaip sunkios – žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Tyrimė TN-10 apie CIS buvo pranešta 2 % pacientų, gydytų Teizeild.

Apibendrintais 7 klinikinių tyrimų duomenimis, 6 % Teizeild gydytų pacientų pasireiškė CIS. 14 % šių pacientų CIS buvo praneštas kaip sunkus (žr. 4.4 skyrių). Teizeild gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė CIS, dažniau buvo stebimas kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Sunkios infekcijos

Tyrimė TN-10 apie sunkias infekcijas (celiulitą, gastroenteritą, pneumoniją, žaizdų infekciją) pranešta 9 % pacientų, gydytų Teizeild.

Apibendrintais 7 klinikinių tyrimų duomenimis, 3,1 % Teizeild gydytų pacientų buvo pranešta apie sunkias infekcijas, įskaitant gastroenteritą, celiulitą, pneumoniją, abscesą, sepsį ir infekcinę mononukleozę.

Limfopenija

Tyrimė TN-10 apie limfopeniją pranešta 73 % pacientų, gydytų Teizeild. Limfocitų skaičius tapo mažiausiu vidutiniškai 5 gydymo dieną, o iki 6 savaitės jis atsistatė ir grįžo į pradinį lygį (žr. 4.4 skyrių).

Apibendrintais 7 klinikinių tyrimų duomenimis, sunki limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l), trukusi 1 savaitę ar ilgiau, pasireiškė 2 % pacientų, gydytų Teizeild, o 0,5 % pacientų dėl limfopenijos gydymą nutraukė visam laikui.

Bėrimas ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Tyrimė TN-10 buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant Teizeild. 2 % pacientų, gydytų Teizeild, buvo pastebėta seruminė liga.

Apibendrintais 7 klinikinių tyrimų pacientų duomenimis:

- Anafilaksija (su hipoksija ir bronchų spazmu) buvo nustatyta vienam Teizeild gydytam pacientui, kuris buvo hospitalizuotas.
- Angioneurozinė edema (periorbitinė ir veido) buvo nustatyta 0,2 % pacientų, gydytų Teizeild.
- Periferinė ir generalizuota edema buvo nustatyta 1,2 % pacientų, gydytų Teizeild.
- Bėrimas buvo nustatytas 36 % pacientų, gydytų Teizeild. 0,3 % pacientų, gydytų Teizeild, pasireiškė sunkus bėrimas.
- Dilgėlinė buvo nustatyta 2,7 % pacientų, gydytų Teizeild.
- Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nustatytos 1 % pacientų, gydytų Teizeild. Mažiau nei 0,1 % pacientų, gydytų Teizeild, pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ir trombocitopenija

Apibendrintais 7 klinikinių tyrimų duomenimis, apie hemoglobino koncentracijos sumažėjimą buvo pranešta 23 % pacientų, gydytų Teizeild, o apie trombocitopeniją buvo pranešta 17 % pacientų, gydytų Teizeild; rodmenų atsistatymas įvyko per 2–4 gydymo savaites. Klinikinių tyrimų metu 1,2 % Teizeild gydytų pacientų nutraukė gydymą dėl hemoglobino koncentracijos sumažėjimo iki mažiau nei 85 g/l (arba sumažėjimo daugiau nei 20 g/l iki mažiau nei 100 g/l), o 1 % nutraukė Teizeild vartojimą dėl trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki mažiau nei 50×10^9 trombocitų/l.

Kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimas

Kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimas Teizeild gydytiems pacientams buvo stebimas tiek pasireiškus CIS, tiek jam nepasireiškus. Laboratorinių tyrimų duomenimis, 7,8 % pacientų, gydytų Teizeild, ALT aktyvumo maksimalus padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijo VNR. Vertinant AST aktyvumą, 5,3 % pacientų, gydytų Teizeild, AST aktyvumo maksimalus padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijo VNR. Dauguma kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų buvo laikini ir išnyko praėjus 1–2 savaitėms po gydymo.

Imunogeniškumas

Nustatytas antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA) atsiradimo dažnis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiskumo. Tyrimo metodų skirtumai neleidžia reikšmingai palyginti antikūnų prieš vaistinį preparatą atsiradimo dažnį toliau aprašytuose tyrimuose su antikūnų prieš vaistinį preparatą atsiradimo dažniu kituose tyrimuose.

Placebo kontroliuotame tyrime, kuriame dalyvavo 8 metų ir vyresni pacientai, sergantys 2 stadijos 1 tipo cukriniu diabetu (tyrimas TN-10) (žr. 5.1 skyrių), maždaug 57 % pacientų, gydytų Teizeild, gydymo metu atsirado antikūnų prieš teplizumabą, iš jų 46 % atsirado neutralizuojančių antikūnų.

Remiantis turimais duomenimis, negalima daryti galutinių išvadų apie ADA poveikį Teizeild farmakokinetikai, farmakodinamikai ar veiksmingumui.

Vaikų populiacija

Imunogeniškumo duomenys jaunesniems nei 8 metų vaikams nėra nustatyti.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės teplizumabo perdozavimo patirties nėra.

Teizeild perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus pacientą reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant imtis visų reikiamų priemonių. Reikia remtis klinikiniu vertinimu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, ATC kodas – A10XX01.

Veikimo mechanizmas

Teplizumabas jungiasi prie CD3 (T limfocituose esančio ląstelių paviršiaus antigeno) ir lėtina ligos progresavimą pacientams, sergantiems 2 stadijos 1TCD. Šis mechanizmas gali apimti dalinį agonistinį

signalą, sukeliantį autoreaktyvių CD8⁺ T limfocitų deaktyvaciją ir imuninių mechanizmų sukeliama beta ląstelių naikinimo mažinimą. Teplizumabas padidina CD8⁺ T ląstelių, turinčių išsekimo požymių, dalį periferiniame kraujyje.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikiniai tyrimai parodė, kad gydymo metu teplizumabas jungiasi prie CD3 molekulių tiek CD4⁺, tiek CD8⁺ T ląstelių paviršiuje, o teplizumabo/CD3 kompleksas iš T ląstelių paviršiaus patenka į ląstelių vidų. Farmakodinaminis poveikis apima laikiną limfopeniją su cirkuliuojančių T ląstelių sumažėjimu, kuris pasiekia žemiausią lygį 5-ąją dozavimo dieną per 14 dienų teplizumabo gydymo kursą (žr. 4.4 skyrių). Teplizumabo ekspozicijos ir atsako santykis bei farmakodinaminio atsako laikas, susijęs su teplizumabo saugumu ir veiksmingumu, nėra iki galo apibūdinti.

Tikslinė pacientų populiacija

Teplizumabo vartojamas suaugusiems ir 8 metų bei vyresniems vaikams, kuriems yra diagnozuotas 2 stadijos 1TCD.

2 stadijos 1TCD patvirtinamas, jeigu:

- o yra teigiami mažiausiai dviejų tipų kasos salelių ląstelių autoantikūnai;
- o yra disglukemija be aiškos hiperglikemijos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Teplizumabo veiksmingumas buvo vertinamas toliau nurodyto klinikinio tyrimo metu.

Tyrimas TN-10

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, reiškiniais pagrįstas, placebo kontroliuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 76 pacientai (amžius nuo 8 iki 49 metų), sirgę 2 stadijos 1TCD. 2 stadijos 1TCD buvo patvirtinamas esant abiem šiems požymiams:

1. Du ar daugiau toliau išvardytų kasos salelių autoantikūnų:
 - o Glutamo rūgšties dekarboksilazės 65 (angl. *glutamic acid decarboxylase 65*, GAD) autoantikūnai
 - o Insulino autoantikūnas (angl. *insulin autoantibody*, IAA)
 - o Su insulinoma susijusio antigeno 2 autoantikūnas (angl. *insulinoma-associated antigen 2 autoantibody*, IA-2A)
 - o Cinko transporterio 8 autoantikūnas (angl. *zinc transporter 8*, ZnT8)
 - o Salelių ląstelių autoantikūnas (angl. *islet cell autoantibody*, ICA)
2. Disglukemija, nustatyta geriamosios gliukozės toleravimo testo metu

Šiame tyrime pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes santykiu 1:1 ir jiems 14 dienų kartą per parą į veną buvo skiriamas teplizumabas arba placebo. Buvo 2 gydymo grupės:

- 1 grupė: kasdien į veną vartojamos dozės – 51 mikrogramas/m², 103 mikrogramai/m², 207 mikrogramai/m² ir 413 mikrogramai/m² atitinkamai 0-3 tyrimo dienomis, ir 1 dozė (826 mikrogramai/m²) kiekvieną 4-13 tyrimo dieną. Bendra paros dozė 14 dienų kurso metu buvo maždaug 9 034 mikrogramai/m².
- 2 grupė: tik į veną vartojamas placebo.

Teplizumabo grupės pacientų bendroji vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į bendrąją vaistinio preparato ekspoziciją, pasiektą vartojant rekomenduojamą bendrąją teplizumabo dozę (žr. 4.2 skyrių). Pagrindinė šio tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki 3 stadijos 1TCD diagnozės nustatymo.

Pradinės pacientų charakteristikos

Šiame tyrime 45 % pacientų buvo moterys, o amžiaus mediana buvo 14 metų (72 % buvo jaunesni nei

18 metų). Pacientų charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Suaugusiųjų ir 8 metų bei vyresnių vaikų, sergančių 2 stadijos 1 TCD, pradinės charakteristikos (tyrimas TN-10)¹

	Teplizumabas N=44	Placebas N=32
Amžiaus grupė		
≥ 18 metų	34 %	19 %
< 18 metų	66 %	81 %
Vaikų ir paauglių amžiaus grupių kvartilai		
Nuo 8 iki < 11 metų	21 %	25 %
Nuo 11 iki < 14 metų	27 %	31 %
Nuo 14 iki < 18 metų	18 %	25 %
Glikozė, mg/dl²		
mediana (min., maks.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
GGTT 30 minučių, mediana (min., maks.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
GGTT 60 minučių, mediana (min., maks.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
GGTT 90 minutes, mediana (min., maks.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
GGTT 120 minučių, mediana (min., maks.)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediana (min., maks.)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Ir DR3, ir DR4	25 %	22 %
Tik DR3	23 %	25 %
Tik DR4	36 %	44 %
Nei DR3, nei DR4	11 %	9 %
Neanalizuota	5 %	0
Teigiamo autoantikūno tipas		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Teigiami autoantikūnai (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Ketinimo gydyti (angl. *intent to treat*, ITT) populiacija

² Gliukozės duomenys yra ploto po koncentracijos kreivės laiko atžvilgiu (AUC) rodmenys, gauti geriamosios gliukozės toleravimo testo metu.

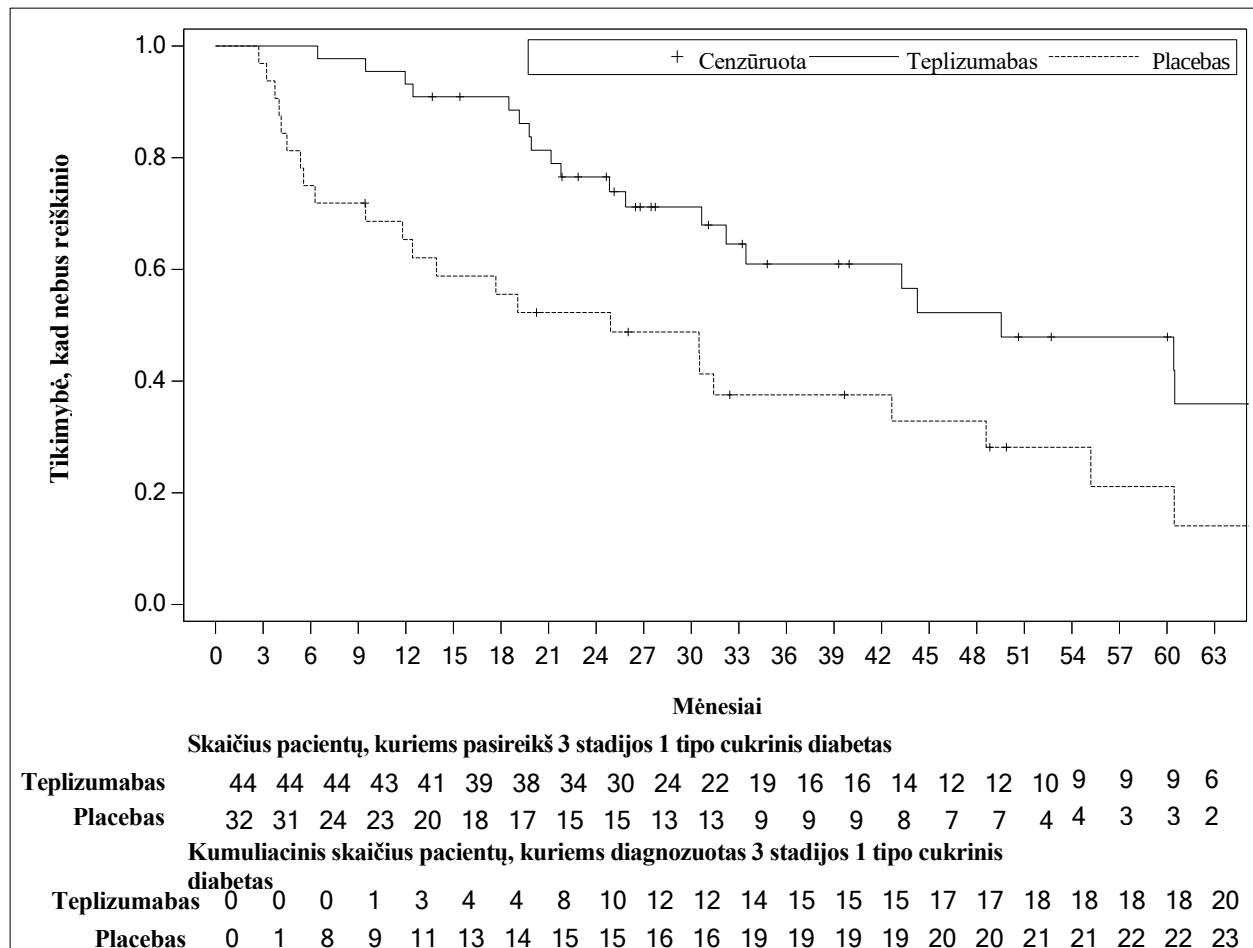
Santrumpos: HbA1c = hemoglobinas A1c, SN = standartinis nuokrypis, HLA = žmogaus leukocito antigenas (angl. *human leucocyte antigen*), GAD65 = glutamo rūgšties dekarboksilazės 65 (GAD) autoantikūnas, IAA = insulino autoantikūnas, IA-2A = su insulinoma susijusio antigeno 2 autoantikūnas, ZnT8 = cinko transporterio 8 autoantikūnas, ICA = salėlių ląstelių autoantikūnas.

Veiksmingumo rezultatai

Tyrimo TN-10 3 stadijos 1TCD buvo diagnozuotas 20 (45 %) pacientų, gydytų teplizumabu, ir 23 (72 %) pacientų, vartojusių placebo. Cox proporcinės rizikos modelis, stratifikuotas pagal amžių ir atsitiktinės atrankos metu atlikto geriamosios gliukozės toleravimo testo rezultatus, parodė, kad laiko nuo atsitiktinės atrankos iki 3 stadijos 1TCD diagnozės mediana buvo 50 mėnesių teplizumabo grupėje ir 25 mėnesiai placebo grupėje, t. y. skirtumas buvo 25 mėnesiai. Stebėjimo laikotarpio mediana buvo 51 mėnuo, o gydymas teplizumabu lėmė statistiškai reikšmingai vėlesnį 3 stadijos 1TCD pasireiškimą, rizikos santykis buvo 0,41 (95 % PI: 0,22–0,78; p=0,0066) (1 paveikslas).

Tyrimas TN-10 nebuvo skirtas įvertinti, ar yra veiksmingumo skirtumų pogrupiuose, pagrįstuose demografinėmis charakteristikomis ar pradinėmis ligos charakteristikomis.

1 paveikslas. Laiko iki 3 stadijos 1TCD nustatymo suaugusiems pacientams bei 8 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems 2 stadijos 1TCD, Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupes (tyrimas TN-10)¹



¹ ITT populiacija

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Teizeild, kurio sudėtyje yra teplizumabo, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis 3 stadijos 1 tipo cukrinio diabeto profilaktikai, kaip nurodyta pediatriinių tyrimų plane EMEA-000524-PIP02-24 patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nėra tikėtina, kad bus pasiekta pusiausvyrinė teplizumabo koncentracija per 14 dienų teplizumabo vartojimo kursą.

Absorbcija

Informacijos apie absorbciją nėra, kadangi teplizumabas skiriamas į veną.

Pasiskirstymas

Teplizumabas yra monokloninis antikūnas, todėl jungimosi su baltymais tyrimai nebuvo atliekami.

Biotransformacija

Tikėtina, kad teplizumabas metabolizuojamas į mažus peptidus kataboliniais mechanizmais.

Eliminacija

Tariamasis galutinis teplizumabo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 3 dienos.

Ypatingos populiacijos

Amžius

Kliniškai reikšmingų teplizumabo farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo amžiaus (nuo 8 iki 35 metų), nepastebėta.

Lytis

Kliniškai reikšmingų teplizumabo farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo lyties, nepastebėta.

Rasė

Kliniškai reikšmingų teplizumabo farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo rasės (baltaodžiai, azijiečiai), nepastebėta.

Kūno svoris

KPP paremtas dozavimas sunormalizuoja teplizumabo ekspoziciją pagal kūno svorį.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specifinių tyrimų teplizumabo farmakokinetikai įvertinti su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specifinių tyrimų teplizumabo farmakokinetikai įvertinti su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Vaikų populiacija

Teplizumabo farmakokinetika jaunesniems nei 8 metų vaikams nėra nustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų galimam teplizumabo genotoksiniam, įskaitant mutageninį, poveikiui įvertinti nebuvo atlikta. Kadangi teplizumabas yra antikūnas, jo tiesioginė sąveika su DNR nėra tikėtina. Ilgalaikių tyrimų galimam teplizumabo kancerogeniniam poveikiui įvertinti nebuvo atlikta. Remiantis įrodymų visuma ir numatomu ilgalaikiu imunomoduliuojančiu veikimo mechanizmu, negalima visiškai paneigti labai mažos galimo kancerogeninio poveikio rizikos.

Toksinis poveikis vystymui ir reprodukcijai

Ikiklinikiniai tyrimai su pelėmis, naudojant pakaitinį pelių CD3 antikūną, rodo tiesioginį ar netiesioginį žalingą poveikį vaikingumui ir embriono / vaisiaus vystymuisi.

Atlikus toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimą su vaikingomis pelėmis, kurioms 6, 10 ir 14 vaikingumo dienomis po oda buvo leidžiamos 0, 0,03, 0,3 arba 20 mg/kg dozės, 20 mg/kg grupėje, pasireiškus toksiniam poveikiui patelei, padidėjo vaikingumo nutrūkimo po implantacijos dažnis.

Atliekant toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą su vaikingomis pelėmis, kurioms kas 3 dienas nuo 6 vaikingumo dienos iki 19 laktacijos dienos buvo skiriamos 0, 0,3, 3 arba 20 mg/kg dozės, nebuvo pastebėta jokio toksinio poveikio patelei ar padidėjusio vaikingumo nutrūkimo po implantacijos dažnio. Skiriant 20 mg/kg dozę, 35 ir 84 dieną po atsivedimo jaunikliams

buvo pastebėtas T ląstelių populiacijos sumažėjimas ir B ląstelių kiekio padidėjimas, taip pat sumažėjęs adaptyvusis imuninis atsakas į moliuskų hemocianiną (angl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH). Pakaitinio antikūno koncentracija palikuonių kraujo serume buvo mažesnė nei 1,5 % motinos kraujo serumo koncentracijos, skiriant didelę dozę. Skiriant 20 mg/kg dozę patelėms, nustatyta palikuonių visumo mažėjimo tendencija.

Vislumas ir reprodukcinės funkcijos nebuvo paveiktos pelių patelėms ir patinams, kuriems po oda buvo suleista iki 20 mg/kg pelių pakaitinio anti-pelės CD3 antikūno.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas
Natrio divandenilio fosfatas
Polisorbatas 80 (E 433)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. Teizeild negalima leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.

Nesuderinamos medžiagos

- Etileno-propileno kopolimero (EPK) ir polipropileno (PP) intraveninės infuzijos maišeliai.
- Nuo šviesos apsaugoti infuzijos rinkiniai.
- Jei Teizeild dozė yra < 68 mikrogramai: polietileno (PE) ir poliolefino (PO) mišiniai.
- Jei Teizeild dozė yra < 240 mikrogramų: etileno vinilo acetato (EVA) maišeliai.
- Stikliniai flakonai arba stikliniai švirkštai galutiniam praskiestam tirpalui paruošti ir infuzijai.

Šį vaistinį preparatą būtina ruošti ir skirti taip, kaip nurodyta 4.2 ir 6.6 skyriuose.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Po praskiedimo

Intraveninės infuzijos maišeliai

Įrodyta, kad cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vartoti vaistinis preparatas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) išlieka stabilus 6 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jei jis nevartojamas nedelsiant, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir vaistinio preparato negalima laikyti aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ilgiau nei 6 valandas.

Infuzijos naudojant švirkštą

Įrodyta, kad cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vartoti vaistinis preparatas išlieka stabilus 12 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje) ir po to ne ilgiau kaip 6 valandas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jei jis nevartojamas nedelsiant, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau nei 12 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje) ir po to ne ilgiau kaip 6 valandas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti vertikaliai.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Teizeild tiekiamas:

2 ml koncentrato, kuriame yra 2 mg teplizumabo, 2 ml talpos 1 tipo borosilikato stiklo flakone su butilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su mėlynu polipropileno nuplėšiamu dangteliu. Pakuotės dydžiai: 1, 10 arba 14 flakonų.

0,5 ml koncentrato, kuriame yra 0,5 mg teplizumabo, 2 ml talpos 1 tipo borosilikato stiklo flakone su butilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su oranžiniu polipropileno nuplėšiamu dangteliu. Pakuotės dydis: 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimas vartoti į veną

- Prieš vartojimą Teizeild būtina praskiesti. Reikalingas dviejų etapų praskiedimo procesas.
- Ruošiantis praskiedimui, prieš vartojimą flakoną (-us) reikia apžiūrėti (tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis). Jei matoma dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, vartoti negalima.
- Ruošti reikia aseptikos sąlygomis. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienai dozei.
- Infuziją reikia pradėti nedelsiant po praskiedimo. Jei nevartojama nedelsiant, praskiestas infuzinis tirpalas laikomas taip, kaip nurodyta 6.3 skyriuje.

Dozės apskaičiavimas:

- Paciento KPP (pvz., naudojant *Mosteller* formulę) reikia apskaičiuoti prieš kiekvieną gydymą.
- Naudojant paciento KPP, apskaičiuojama dozė atsižvelgiant į gydymo dieną (žr. 4.2 skyrių).

$$\text{Dozė (x } \mu\text{g)} = \text{Paros dozės lygis} \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KPP (m}^2\text{)}$$

- Parenkamas (-i) flakonas (-ai), kurie bus naudojami remiantis paciento KPP ir apskaičiuota dozė.

1 etapas. Pradinis praskiedimas (1:10)

- Patikrinama flakono etiketė prieš pasiruošiant skiesti.

Jeigu naudojamas 2 mg/2 ml flakonas:

- Paruošiama 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo:
 - o Steriliame stikliniame flakone
 - arba

- o Steriliame polivinilchlorido (PVC) su di-(2-etilheksil)ftalatu (DEHF) infuzijos maišelyje ≤ 50 ml
arba
- o Steriliame švirkšte (polipropileno (PP), polikarbonato (PC) ar stiklo)

Jeigu naudojamas 0,5 mg/0,5 ml flakonas:

- Paruošiama 4,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo:
 - o Steriliame stikliniame flakone
arba
 - o Steriliame PVC su DEHF infuzijos maišelyje ≤ 25 ml
arba
 - o Steriliame švirkšte (PP, PC ar stiklo)
- Nuo flakono nuimamas dangtelis – tai yra ruošimo pradžios laikas (žr. 6.3 skyrių).

Remiantis dozavimo pagal KPP reikalavimais, gali prireikti daugiau nei vieno Teizeild flakono.

Tokiu atveju, siekiant užtikrinti, kad viename (1) infuzijos maišelyje ar švirkšte būtų visa dozė kiekvienai dienai:

- o Paruošiami atskiri pradiniai praskiedimo tirpalai kiekvienam flakonui
- o Suleidžiamas bendras apskaičiuotos dozės tūris į vieną infuzijos maišelį ar švirkštą

Jeigu naudojamas 2 mg/2 ml flakonas:

- Iš flakono ištraukiama 2 ml Teizeild ir lėtai suleidžiama į 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Švelniai sumaišoma, lėtai sukant flakoną arba siūbuojant infuzijos maišelį ar švirkštą. Gautame 20 ml praskiestame tirpale yra 100 mikrogramų (μg)/ml teplizumabo.

Jeigu naudojamas 0,5 mg/0,5 ml flakonas:

- Iš flakono ištraukiama 0,5 ml Teizeild ir lėtai suleidžiama į 4,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Švelniai sumaišoma, lėtai sukant flakoną arba siūbuojant infuzijos maišelį ar švirkštą. Gautame 5 ml praskiestame tirpale yra 100 mikrogramų (μg)/ml teplizumabo.

Abiejų tūrių flakonams:

- Apskaičiuojamas 100 μg /ml Teizeild tirpalo tūris (paruoštas 1 etape) tolesniam praskiedimui 2 etape.

$$\text{Pradinio praskiedimo tūris, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dozė (x } \mu\text{g})}{100}$$

2 etapas. Galutinis praskiedimas

Yra du skirtingi galutinio skiedimo vartojimui į veną metodai: infuzijai naudojant infuzijos maišelį arba švirkšto pompą. Reikia tinkamai apskaičiuoti, priklausomai nuo pasirinktojo metodo.

- 1 metodas. Infuzijos maišelis vartojimui į veną:
 - o Naudojant tinkamo dydžio švirkštą, iš 100 μg /ml tirpalo ištraukiamas tą dieną apskaičiuotai dozei reikalingas atskiesto tirpalo tūris (žr. 1 etapą: Pradinis praskiedimas (1:10)).
 - o Švirkšto turinys, kuriame yra dozė, lėtai suleidžiamas į PVC su DEHF infuzijos maišelį, kuriame yra 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Infuzinis maišelis švelniai pasiūbuojamas, kad tirpalas pakankamai susimaišytų. Negalima kratyti.
 - o Infuzija turi trukti ne trumpiau kaip 30 minučių. Greitis gali būti sulėtintas, atsižvelgiant į paciento toleravimą.
- 2 metodas. Švirkštas (PP ar PC) infuzijai į veną per švirkšto pompą [koncentracijos intervalas nuo 15 μg /ml iki 60 μg /ml, maksimalus infuzijos tūris 60 ml]:

- o Apskaičiuojamas didžiausias tūris, kuris gali būti skiriamas apskaičiuotai dozei (remiantis gydymo diena, doze ir paciento KPP), naudojant mažiausią infuzijos koncentraciją 15 µg/ml.

$$Tūris_{infuzijos}(ml) = \frac{Dozė (x \mu g)}{\text{Minimali infuzijos koncentracija } 15 \mu g/ml}$$

- o Apskaičiuojamas fiziologinio tirpalo tūris, kurį reikia pridėti į infuzinį švirkštą:

- a) Jeigu apskaičiuotas didžiausias skiriamas tūris yra ≤ 60 ml:

$$Tūris_{fiziologinis\ tirpalas}(ml) = Tūris_{infuzija}(ml) - Tūris_{pradinis\ praskiedimas, 1:10}(ml)$$

- b) Jeigu apskaičiuotas didžiausias skiriamas tūris viršija 60 ml – maksimalus infuzijos tūris ribojamas iki 60 ml.

$$Tūris_{fiziologinis\ tirpalas}(ml) = 60 \text{ ml} - Tūris_{pradinis\ praskiedimas, 1:10}(ml)$$

- o Atmatuojamas reikiamas fiziologinio tirpalo tūris, kuris perkeliamas į infuzinį švirkštą.
- o Naudojant tinkamo dydžio švirkštą, įtraukiamas anksčiau apskaičiuotas praskiesto Teizeild tirpalo tūris (žr. pradinio praskiedimo tūrį, 1:10) ir suleidžiamas į infuzinį švirkštą.
- o Infuzinis švirkštas švelniai pasiūbuojamas, kad tirpalas pakankamai susimaišytų. Kratyti negalima.
- o Infuzinis švirkštas prijungiamas prie švirkšto pompos. Švirkšto pompa turi palaikyti pakankamai mažą greitį (1 ml/valandą).
- o Infuzija atliekama švirkšto pompa – **rankiniu būdu švirkšto stumti negalima.** Apskaičiuojamas infuzijos greitis (užtikrinant, kad infuzija truktų ne trumpiau kaip 30 minučių). Didžiausias infuzijos greitis turi būti 2 ml/min. (ne daugiau kaip 120 ml/val.). Aktualus greitis svyruoja priklausomai nuo infuzijos tūrio, kaip parodyta toliau.

$$\text{Infuzijos greitis (ml/minutę)} = \frac{Tūris_{infuzija}(ml)}{30 \text{ minučių}}$$

- o Infuzija turi trukti ne trumpiau kaip 30 minučių. Greitis gali būti sulėtintas, atsižvelgiant į paciento toleravimą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą likusią praskiesto Teizeild tirpalo dalį PVC su DEHF infuzijos maišelyje, švirkšte ar steriliame stikliniame flakone reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2026 m. sausio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje, pateiktame RVP, ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos

mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Teizeild pateikiant į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacines priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa yra skirta suteikti informaciją apie riziką, susijusią su Teizeild vartojimu, ir jos valdymą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje į rinką tiekiamas Teizeild, visi sveikatos priežiūros specialistai (SPS) ir pacientai / globėjai, kurie, tikėtina, skirs, išduos ar vartos Teizeild, turėtų prieigą prie šių mokomųjų / saugumo priemonių arba jas gautų (tokios priemonės turi būti platinamos per profesines organizacijas):

- Rizikos mažinimo vadovas sveikatos priežiūros specialistams: Sveikatos priežiūros specialisto vadovas;
- Rizikos mažinimo vadovas pacientams: Paciento vadovas.

Sveikatos priežiūros specialisto vadovas

Siekama užtikrinti (skiriant ir pradedant gydymą teplizumabu), kad skiriantis / gydantis SPS ir pacientas / jo teisinis atstovas aptartų specifinę informaciją ir svarbias rekomendacijas, susijusias su gydymu teplizumabu. Tai yra susiję su toliau išvardytais saugumo klausimais:

- citokinų išsiskyrimo sindromas;
- limfopenija;
- sunkios infekcijos.

SPS vadove pateikiama toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- informacija, susijusi su reikalavimu pacientams skirti parengtinį gydymą bei stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų fermentų aktyvumą prieš gydymą, jo metu ir po jo;
- rekomendacijos dėl vakcinacijos prieš gydymą arba po jo.

Paciento vadovas

Šio vadovo tikslas – informuoti teplizumabu gydomus pacientus ir jų teisėtus atstovus apie su teplizumabo vartojimu susijusią riziką ir padėti jiems atpažinti šią riziką rodančius požymius ir simptomus.

Pradedant gydymą, SPS pacientui ar jo teisėtam atstovui pateiks paciento vadovą (kurį pacientas turi saugoti ir galėti pateikti kitiems SPS, dalyvaujantiems jo gydyme). SPS gali atsisiųsti šį paciento vadovą šalyse, kuriose jis yra prieinamas. Paciento vadovas padeda pacientui nustatyti toliau nurodytas saugos problemas:

- citokinų išsiskyrimo sindromas;
- limfopenija;
- sunkios infekcijos.

Paciento vadove pateikiama toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- informacija, skirta informuoti pacientą apie požymius / simptomus, kurie gali rodyti tokią riziką, ir apie būtinybę jiems pasireiškus apie tai pranešti savo gydytojui ar slaugytojui;
- rekomendacijos dėl vakcinacijos prieš gydymą arba po jo;
- rekomendacija pacientui ar jo teisėtam atstovui atidžiai perskaityti pakuotės lapelį (PL).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teizeild 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
teplizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone 2 ml koncentrato yra 2 mg teplizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas, polisorbatas 80 (E 433), natrio chloridas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, 2 mg/2 ml

10 flakonų, 2 mg/2 ml

14 flakonų, 2 mg/2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tik vienkartiniam vartojimui.

Leisti į veną praskiedus.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

[bus įtrauktas QR kodas]

teizeild.info.sanofi

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinkamumo laikas po praskiedimo – žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti vertikaliai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/25/1998/001 1 flakonas

EU/1/25/1998/002 10 flakonų

EU/1/25/1998/003 14 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teizeild 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
teplizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone 0,5 ml koncentrato yra 0,5 mg teplizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas, polisorbatas 80 (E 433), natrio chloridas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, 0,5 mg/0,5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
[bus įtrauktas QR kodas]
teizeild.info.sanofi

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Tinkamumo laikas po praskiedimo – žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti vertikaliai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/25/1998/004 1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Teizeild 1 mg/ml sterilus koncentratas
teplizumabum

i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 mg/2 ml

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Teizeild 1 mg/ml sterilus koncentratas
teplizumabum

i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 mg/0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Teizeild 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui teplizumabas (*teplizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Teizeild ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Teizeild
3. Kaip vartoti Teizeild
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Teizeild
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Teizeild ir kam jis vartojamas

Teizeild yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos teplizumabo. Teplizumabas yra monokloninis antikūnas, t. y. tam tikro tipo baltymas, skirtas atpažinti taikinį ir prie jo prisijungti.

Teizeild vartojamas suaugusiems ir 8 metų bei vyresniems vaikams, kurie serga 2 stadijos 1 tipo cukriniu diabetu (1TCD). Jis vartojamas 3 stadijos 1TCD pasireiškimui pavėlinti tokiems pacientams.

1 tipo cukrinis diabetas (1TCD) yra autoimuninė būklė, kuri atsiranda, kai Jūsų imuninė sistema (natūrali organizmo apsauga) klaidingai puola kasos ląsteles (vadinamas beta ląstelėmis), kurios gamina insuliną (hormoną, kuris kontroliuoja gliukozės (cukraus) kiekį kraujyje). Laikui bėgant tai sukelia visišką insulino trūkumą organizme.

1TCD vystosi trimis etapais. 1TCD 1 stadijoje cukraus kiekis kraujyje yra normalus ir nepasireiškia jokių simptomų. 1TCD 2 stadijoje cukraus kiekis kraujyje pradeda didėti ir tampa nenormalus. 1TCD 3 stadijoje organizmas negali pasigaminti pakankamai insulino, kad reguliuotų cukraus kiekį kraujyje, todėl, norint kontroliuoti šią būklę, reikia gydymo insulinu.

Prieš pradėdamas gydymą Teizeild, gydytojas patvirtins, kad yra 2 stadijos 1TCD, įsitikindamas, kad yra teigiamas 2 ar daugiau autoantikūnų (imuninės sistemos gaminamų baltymų, rodančių autoimuninį beta ląstelių naikinimą kasoje) testas ir yra disglukemija be nuolatinio didelio cukraus kiekio kraujyje (akivaizdžios hiperglikemijos).

Veiklioji Teizeild medžiaga teplizumabas T ląstelės (tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės) paviršiuje jungiasi prie aktyvinančios molekulės, vadinamos CD3. Prisijungdamas prie CD3, teplizumabas deaktyvuoja T ląsteles, kurios puola ir naikina beta ląsteles, o tai padeda išsaugoti beta ląstelių funkciją ir sulėtinti 1TCD progresavimą.

Jei turite klausimų apie Teizeild veikimą arba gydymą Teizeild, kreipkitės į savo gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Teizeild

Teizeild vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija teplizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Teizeild, aptarkite su savo gydytoju, slaugytoju ar vaistininku visas savo sveikatos būkles, įskaitant paminėtas toliau.

- Jums yra sunki infekcija arba infekcija, kuri neišnyksta arba nuolat pasikartoja.
- Neseniai buvote skiepyti arba planuojate skiepytis. Teizeild gali paveikti vakcinų veiksmingumą. Prieš skiepimą pasakykite savo gydytojui, slaugytojui ar vaistininkui, kad esate gydomi Teizeild. Priklausomai nuo vakcinų tipo, gydytojas Jums pasakys, kada galite saugiai skiepytis prieš gydymą Teizeild ir po jo.

Po Teizeild vartojimo

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu yra bet kuri toliau paminėta būklė.

- Karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas (mialgija), sąnarių skausmas (artralgija) arba kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje, nes tai gali būti sunkios būklės, vadinamos citokinų išsiskyrimo sindromu, požymiai ir simptomai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, limfmazgių patinimas arba skausmingas, patinęs ir šiltas gumbas (pūlinys). Tai gali būti infekcijos simptomai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Dilgėlinė, bėrimas, sąnarių skausmas ar patinimas, niežėjimas, svaigulys, švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar liežuvio ir lūpų patinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos simptomai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Teizeild gali sumažinti limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija) kiekį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Prieš pradėdami gydymą Teizeild ir jo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų būklę ir visų kraujo ląstelių skaičių.

Paciento vadovas

Gydytojas Jums pateiks paciento vadovą, kuriame yra informacijos apie galimą šalutinį poveikį ir jo simptomus bei nurodymų, ką daryti, jei toks poveikis pasireiškia. Atidžiai jį perskaitykite ir, jei kyla klausimų apie gydymą, užduokite juos gydytojui.

Vaikams

Teizeild saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 8 metų vaikams nenustatyti.

Kiti vaistai ir Teizeild

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku. Teizeild gali pakenkti dar negimusiam Jūsų kūdikiui.

- Teizeild nerekomenduojama vartoti nėštumo metu bei moterims, kurios gali susilaukti vaikų ir nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (pastojimo kontrolės).

Jeigu žindote arba planuojate žindyti, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Nėra žinoma, ar Teizeild patenka į motinos pieną ir ar gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

- Žindymą rekomenduojama nutraukti gydymo Teizeild laikotarpiu ir 30 dienų po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Teizeild gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Jei jaučiate nuovargį (pavargimą) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų to neaptarę su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku.

Teizeild sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaisto 2 ml flakone yra 0,10 mg polisorbato 80, o kiekviename šio vaisto 0,5 ml flakone yra 0,025 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,05 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu žinote, kad Jūs ar Jūsų vaikas esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Teizeild

Teizeild Jums suleis sveikatos priežiūros specialistas, turintis prieigą prie medicininės pagalbos priemonių sunkiam šalutiniam poveikiui kontroliuoti. Teizeild leidžiamas (lašinamas) į veną (intraveniniu būdu (i.v.)).

Jūsų gydytojas nustatys, kokia Teizeild dozė Jums reikalinga, atsižvelgdamas į Jūsų kūno paviršiaus plotą, kuris yra bendras Jūsų odos plotas.

Kaip dažnai vartojamas Teizeild

Infuzija bus atliekama vieną kartą per parą 14 dienų. Kiekviena infuzija truks ne trumpiau nei 30 minučių.

Per pirmąsias 5 gydymo dienas gydytojas arba slaugytojas Jums skirs kitų per burną vartojamų vaistų, siekiant sumažinti citokinų išsiskyrimo sindromo pasireiškimo riziką.

Tokie vaistai yra:

- ibuprofenas arba naproksenas – arba kiti vaistai nuo karščiavimo, pvz., paracetamolis;
- antihistamininis vaistas – vaistas, vartojamas alergijoms gydyti;
- vaistas nuo pykinimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Teizeild dozę

Jei Jums bus suleista per daug Teizeild, gydytojas gydys ir stebės bet kokį Jums pasireikšti galintį šalutinį poveikį.

Pamiršus pavartoti Teizeild

Jei praleisite numatytą infuziją, gydytojas ar slaugytojas tęs gydymą kitą numatytą dieną. Tą pačią dieną 2 infuzijos nebus atliekamos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo Teizeild metu ir po jo gydytojas ar slaugytojas tikrins, ar neatsiranda sunkus šalutinis poveikis, taip pat kitoks šalutinis poveikis, ir prireikus skirs gydymą.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami informuokite savo gydytoją ar slaugytoją, jei pasireiškia bet kuris toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Linfocitų (baltųjų kraujo ląstelių tipas) skaičiaus sumažėjimas, nustatomas kraujo tyrimu.

- Toks poveikis gali pasireikšti po pirmosios dozės.
- Tai gali turėti įtakos Jūsų organizmo gebėjimui kovoti su infekcijomis.
- Ilgesnis ar sunkesnis limfocitų skaičiaus sumažėjimas gali padidinti Jūsų imlumą infekcijoms (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Teizeild“).
- Po penktosios Teizeild dozės limfocitų skaičius pamažu turėtų grįžti į normalų lygį.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Požymiai ir simptomai gali atsirasti per pirmąsias 5 dienas, gali pasireikšti:

- karščiavimas;
- nuovargis;
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- pykinimas;
- galvos skausmas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir bilirubino (raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto) kiekis kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Infekcijos, kurių simptomai yra karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, limfmazgių patinimas arba skausmingas, patinęs ir šiltas gumbas (pūlinys).
- Padidėjęs jautrumas, kurio simptomai yra dilgėlinė, bėrimas, sąnarių skausmas ar patinimas, niežėjimas, svaigulys, švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas arba liežuvio ir lūpų patinimas.

Kitoks šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jei pasireišk bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas trombocitų, t. y. kraujo krešėjimą skatinančių ląstelių, kiekis (trombocitopenija).
- Mažas neutrofilų, t. y. tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, kiekis (neutropenija).
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija).
- Sumažėjęs hemoglobino (raudonųjų kraujo ląstelių baltymo, pernešančio deguonį po organizmą) kiekis.
- Galvos skausmas.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.
- Bėrimas.
- Niežėjimas (niežulys).
- Karščiavimas.
- Nuovargio pojūtis (pavargimas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs eozinofilų, t. y. tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, kiekis (eozinofilija).
- Viduriavimas.
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs bilirubino kiekis.

- Odos niežėjimas.
- Raudonas ir niežintis iškilusis bėrimas (dilgėlinė).
- Odos lupimasis.
- Šaltkrėtis.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Mononukleozės (Epšteino-Baro viruso) pakartotinis suaktyvėjimas.
- Skausmas.
- Negalavimas.

Jūsų gydytojas ar slaugytojas gali sustabdyti ar nutraukti gydymą, jei atsiranda kepenų sutrikimų, sunki infekcija arba jei kraujo ląstelių skaičius išlieka per mažas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Teizeild

Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas yra atsakingas už šio vaisto laikymą ir tinkamą nesuvartoto vaisto išmetimą. Toliau pateikta informacija yra skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Flakonų negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti vertikaliai.

Po praskiedimo

Intraveninės infuzijos maišeliai

Įrodyta, kad cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vartoti vaistas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) išlieka stabilus 6 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jei jis nevartojamas nedelsiant, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir vaisto negalima laikyti aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) ilgiau nei 6 valandas.

Infuzijos naudojant švirkštą

Įrodyta, kad cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu paruoštas vartoti vaistas išlieka stabilus 12 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje) ir po to ne ilgiau kaip 6 valandas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jei jis nevartojamas nedelsiant, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir vaisto negalima laikyti ilgiau nei 12 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje) ir po to ne ilgiau kaip 6 valandas aplinkos temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Teizeild sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra teplizumabas.
- Viename flakone yra arba 2 mg, arba 0,5 mg teplizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas, natrio divandenilio fosfatas, polisorbatas 80 (E 433), natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus poskyrį „Teizeild sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80“).

Teizeild išvaizda ir kiekis pakuotėje

Teizeild koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas flakone (1 mg/ml). Tai yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Teizeild tiekiamas kartono dėžutėje, kurioje yra 1, 10 arba 14 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Paruošimas vartoti į veną

- Prieš vartojimą Teizeild būtina praskiesti. Reikalingas dviejų etapų praskiedimo procesas.
- Ruošiantis praskiedimui, prieš vartojimą flakoną (-us) reikia apžiūrėti (tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis). Jei matoma dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, vartoti negalima.
- Ruošti reikia aseptikos sąlygomis. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienai dozei.
- Infuziją reikia pradėti nedelsiant po praskiedimo. Jei nevartojama nedelsiant, praskiestas infuzinis tirpalas laikomas taip, kaip nurodyta 6.3 skyriuje.

Dozės apskaičiavimas:

- Paciento KPP (pvz., naudojant *Mosteller* formulę) reikia apskaičiuoti prieš kiekvieną gydymą.
- Naudojant paciento KPP, apskaičiuojama dozė atsižvelgiant į gydymo dieną (žr. 4.2 skyrių).

$$\text{Dozė (x } \mu\text{g)} = \text{Paros dozės lygis } \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KPP (m}^2\text{)}$$

- Parenkamas (-i) flakonas (-ai), kurie bus naudojami remiantis paciento KPP ir apskaičiuota doze.

1 etapas. Pradinis praskiedimas (1:10)

- Patikrinama flakono etiketė prieš pasiruošiant skiesti.

Jeigu naudojamas 2 mg/2 ml flakonas:

- Paruošiama 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo:
 - o Steriliame stikliniame flakone
arba
 - o Steriliame polivinilchlorido (PVC) su di-(2-etilheksil)ftalatu (DEHF) infuzijos maišelyje ≤ 50 ml
arba
 - o Steriliame švirkšte (polipropileno (PP), polikarbonato (PC) ar stiklo)

Jeigu naudojamas 0,5 mg/0,5 ml flakonas:

- Paruošiama 4,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo:
 - o Steriliame stikliniame flakone
arba
 - o Steriliame PVC su DEHF infuzijos maišelyje ≤ 25 ml
arba
 - o Steriliame švirkšte (PP, PC ar stiklo)
- Nuo flakono nuimamas dangtelis – tai yra ruošimo pradžios laikas (žr. 6.3 skyrių).

Remiantis dozavimo pagal KPP reikalavimais, gali prireikti daugiau nei vieno Teizeild flakono.

Tokiu atveju, siekiant užtikrinti, kad viename (1) infuzijos maišelyje ar švirkšte būtų visa dozė kiekvienai dienai:

- o Paruošiami atskiri pradiniai praskiedimo tirpalai kiekvienam flakonui
- o Suleidžiamas bendras apskaičiuotos dozės tūris į vieną infuzijos maišėlį ar švirkštą

Jeigu naudojamas 2 mg/2 ml flakonas:

- Iš flakono ištraukiama 2 ml Teizeild ir lėtai suleidžiama į 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Švelniai sumaišoma, lėtai sukant flakoną arba siūbuojant infuzijos maišėlį ar švirkštą. Gautame 20 ml praskiestame tirpale yra 100 mikrogramų (μg)/ml teplizumabo.

Jeigu naudojamas 0,5 mg/0,5 ml flakonas:

- Iš flakono ištraukiama 0,5 ml Teizeild ir lėtai suleidžiama į 4,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Švelniai sumaišoma, lėtai sukant flakoną arba siūbuojant infuzijos maišelį ar švirkštą. Gautame 5 ml praskiestame tirpale yra 100 mikrogramų (µg)/ml teplizumabo.

Abiejų tūrių flakonams:

- Apskaičiuojamas 100 µg/ml Teizeild tirpalo tūris (paruoštas 1 etape) tolesniam praskiedimui 2 etape.

$$\text{Pradinio praskiedimo tūris, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dozė (x µg)}}{100}$$

2 etapas. Galutinis praskiedimas

Yra du skirtingi galutinio skiedimo vartojimui į veną metodai: infuzijai naudojant infuzijos maišelį arba švirkšto pompą. Reikia tinkamai apskaičiuoti, priklausomai nuo pasirinkto metodo.

- 1 metodas. Infuzijos maišelis vartojimui į veną:
 - o Naudojant tinkamo dydžio švirkštą, iš 100 µg/ml tirpalo ištraukiamas tą dieną apskaičiuotai dozei reikalingas atskiesto tirpalo tūris (žr. 1 etapą: Pradinis praskiedimas (1:10)).
 - o Švirkšto turinys, kuriame yra dozė, lėtai suleidžiamas į PVC su DEHF infuzijos maišelį, kuriame yra 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Infuzinis maišelis švelniai pasiūbuojamas, kad tirpalas pakankamai susimaišytų. Negalima kratyti.
 - o Infuzija turi trukti ne trumpiau kaip 30 minučių. Greitis gali būti sulėtintas, atsižvelgiant į paciento toleravimą.
- 2 metodas. Švirkštas (PP ar PC) infuzijai į veną per švirkšto pompą [koncentracijos intervalas nuo 15 µg/ml iki 60 µg/ml, maksimalus infuzijos tūris 60 ml]:
 - o Apskaičiuojamas didžiausias tūris, kuris gali būti skiriamas apskaičiuotai dozei (remiantis gydymo diena, doze ir paciento KPP), naudojant mažiausią infuzijos koncentraciją 15 µg/ml.

$$\text{Tūris}_{\text{infuzijos}} (\text{ml}) = \frac{\text{Dozė (x µg)}}{\text{Minimali infuzijos koncentracija 15 µg/ml}}$$

- o Apskaičiuojamas fiziologinio tirpalo tūris, kurį reikia pridėti į infuzinį švirkštą:

a) Jeigu apskaičiuotas didžiausias skiriamas tūris yra ≤ 60 ml:

$$\text{Tūris}_{\text{fiziologinis tirpalas}} (\text{ml}) = \text{Tūris}_{\text{infuzija}} (\text{ml}) - \text{Tūris}_{\text{pradinis praskiedimas, 1:10}} (\text{ml})$$

b) Jeigu apskaičiuotas didžiausias skiriamas tūris viršija 60 ml – maksimalus infuzijos tūris ribojamas iki 60 ml.

$$\text{Tūris}_{\text{fiziologinis tirpalas}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Tūris}_{\text{pradinis praskiedimas, 1:10}} (\text{ml})$$

- o Atmatuojamas reikiamas fiziologinio tirpalo tūris, kuris perkeliamas į infuzinį švirkštą.
- o Naudojant tinkamo dydžio švirkštą, įtraukiamas anksčiau apskaičiuotas praskiesto Teizeild tirpalo tūris (žr. pradinio praskiedimo tūrį, 1:10) ir suleidžiamas į infuzinį švirkštą.
- o Infuzinis švirkštas švelniai pasiūbuojamas, kad tirpalas pakankamai susimaišytų. Kratyti negalima.

- o Infuzinis švirkštas prijungiamas prie švirkšto pompos. Švirkšto pompa turi palaikyti pakankamai mažą greitį (1 ml/valandą).
- o Infuzija atliekama švirkšto pompa – **rankiniu būdu švirkšto stumti negalima.** Apskaičiuojamas infuzijos greitis (užtikrinant, kad infuzija truktų ne trumpiau kaip 30 minučių). Didžiausias infuzijos greitis turi būti 2 ml/min. (ne daugiau kaip 120 ml/val.). Aktualus greitis svyruoja priklausomai nuo infuzijos tūrio, kaip parodyta toliau.

$$\text{Infuzijos greitis (ml/minutę)} = \frac{\text{Tūris}_{\text{infuzija}} (\text{ml})}{30 \text{ minučių}}$$

- o Infuzija turi trukti ne trumpiau kaip 30 minučių. Greitis gali būti sulėtintas, atsižvelgiant į paciento toleravimą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą likusią praskiesto Teizeild tirpalo dalį PVC su DEHF infuzijos maišelyje, švirkšte ar steriliame stikliniame flakone reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.