

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Teizeild 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg teplizumaba (*teplizumabum*).

Katrā flakonā ir 2 mg teplizumaba 2 ml koncentrāta (2 mg/2 ml).

Teplizumabs ir monoklonāla (humanizēta IgG1 kappa) antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*; CHO) šūnās, izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir 7,45 mg nātrija un 0,10 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Teizeild ir paredzēts 1. tipa cukura diabēta (1. tipa CD) 3. stadijas sākuma aizkavēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 8 gadu vecuma ar 1. tipa CD 2. stadijā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Teizeild jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir piekļuve atbilstošam medicīniskam atbalstam, lai novērstu potenciālas smagas nevēlamas reakcijas.

Laboratoriska novērtēšana un vakcinācija pirms zāļu lietošanas uzsākšanas

- Pirms Teizeild lietošanas uzsākšanas jānosaka pilna asins aina un jāveic aknu enzīmu testi.
- Teizeild lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem ir (skatīt 4.4. apakšpunktu):
 - o limfocītu skaits mazāks par $1,0 \times 10^9$ limfocītiem/l;
 - o hemoglobīna līmenis zemāks par 100 g/l;
 - o trombocītu skaits mazāks par 100×10^9 trombocītiem/l;
 - o absolūtais neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $1,5 \times 10^9$ neitrofilajiem leukocītiem/l;
 - o paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk nekā 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) vai bilirubīna līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz NAR;
 - o laboratoriski vai klīniski pierādījumi par akūtu Epšteina-Barra vīrusa (EBV) vai citomegalovīrusa (CMV) infekciju;
 - o aktīva nopietna infekcija vai hroniska aktīva infekcija, izņemot lokalizētas ādas infekcijas.
- Pirms Teizeild lietošanas uzsākšanas ir jābūt ievadītām visām atbilstoši vecumam nepieciešamajām vakcīnām (sīkākus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā).

Premedikācija

Pirms Teizeild infūzijas jāveic premedikācija, pirmās 5 dienas lietojot: (1) nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli (NPL) vai paracetamolu, (2) prethistamīna līdzekli un (3) var apsvērt pretvemšanas līdzekļa lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nepieciešamības gadījumā jālieto premedikācijas papildu devas.

Devas

Teizeild jāievada intravenozā infūzijā (vismaz 30 minūšu laikā), lietojot ķermeņa virsmas laukumam (KVL) atbilstošu devu vienu reizi dienā 14 dienas pēc kārtas pēc šādas shēmas:

- 1. diena: 65 mikrogrami/m²
- 2. diena: 125 mikrogrami/m²
- 3. diena: 250 mikrogrami/m²
- 4. diena: 500 mikrogrami/m²
- no 5. līdz 14. dienai: 1030 mikrogrami/m²

Izlaista(-as) deva(-as)

Ja plānotā Teizeild infūzija ir izlaista, zāļu lietošana jāatsāk, ievadot visas atlikušās devas nākamajās dienās, lai pabeigtu 14 dienu terapijas kursu.

Ārstēšanas izbeigšana

Ņemot vērā laboratorisko noviržu smaguma pakāpi, var būt pilnībā jāpārtrauc ārstēšana. Balstoties uz klīnisko situācijas vērtējumu, terapija uz laiku jāpārtrauc, ja trombocītu skaits, neitrofilo leukocītu skaits vai hemoglobīna līmenis būtiski pazeminās.

Devu ievadīšanas pārtraukums nedrīkst pārsniegt 3 dienas. Lietošanu drīkst atsākt, ievadot visas atlikušās devas nākamajās dienās, lai pabeigtu 14 dienu terapijas kursu (piemēram, ja devas ievadīšana ir izlaista 4. un 5. dienā, ievadīšanu drīkst atsākt 6. dienā, lietojot 4. dienai paredzēto devu).

Ārstēšana ir jāpārtrauc pavisam, ja:

- paaugstināti aknu enzīmi (ALAT vai ASAT vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) vai bilirubīns vairāk nekā 3 reizes pārsniedz NAR;
- ilgstoša smaga limfopēnija ($< 0,5 \times 10^9$ limfocīti/l, kas ilgst 1 nedēļu vai ilgāk);

- klīniski nozīmīgs (ārsta lēmums, pamatojoties uz individuāla pacienta datiem) trombocītu skaita, neitrofilu skaita vai hemoglobīna līmeņa samazinājums 3 dienas pēc kārtas;
- attīstās smaga infekcija.

Papildu informāciju skatīt 4.4. un 4.8. sadaļā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos nebija iekļauti gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Deva atbilstoši ĶVL ir jānosaka, lai normalizētu Teizeild iedarbību pacientiem ar dažādu ķermeņa masu (skatīt sadaļu “Devas” un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Teizeild drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 8 gadiem, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Teizeild jāievada intravenozā infūzijā vismaz 30 minūšu laikā.

Nedrīkst ievadīt divas devas vienā dienā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas beigās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Klīniskajos pētījumos ar teplizumabu ārstētajiem pacientiem terapijas periodā un 28 dienas pēc pēdējās devas ievadīšanas ir novērots citokīnu atbrīvošanās sindroms (*cytokine release syndrome*; CRS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS simptomi ir drudzis, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, mialģija, artralģija, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts ASAT līmenis un paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis. Šie simptomi parasti radās pirmo 5 terapijas dienu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai mazinātu CRS:

- pirms ārstēšanas jālieto pret drudzi, prethistamīna un/vai pretvemšanas līdzekļi (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- ārstēšanas laikā jākontrolē aknu enzīmu un bilirubīna līmenis, pirmajā nedēļā biežāk. Ārstēšana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās vairāk nekā 5

reizes virs normas augšējās robežas (NAR) vai bilirubīna līmenis paaugstinās vairāk nekā 3 reizes virs NAR;

- CRS simptomi jāārstē ar pretdrudža, prethistamīna un/vai pretvemšanas līdzekļiem. Ja attīstās smags CRS, jāapsver īslaicīga zāļu lietošanas pārtraukšana uz 1-2 dienām (un nākamajās dienās jāievada pārējās devas, lai pabeigtu visu 14 dienu kursu). Ja, neraugoties uz pārtraukumu, CRS izpausmes nemazinās vai CRS rodas atkārtoti, ārstēšana var būt pilnībā jāizbeidz.

Nopietnas infekcijas

Ar Teizeild ārstētajiem pacientiem radās bakteriālas un vīrusu infekcijas, tai skaitā gastroenterīts, celulīts, pneimoniya, abscess, sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Teizeild nav ieteicams lietot pacientiem ar aktīvu nopietnu infekciju vai hronisku infekciju, izņemot lokalizētas ādas infekcijas. Ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pacienti ir jākontrolē, vai viņiem nerodas infekcijas pazīmes un simptomi. Ja attīstās nopietna infekcija, jānodrošina atbilstoša ārstēšana un pilnībā jāizbeidz Teizeild lietošana.

Limfopēnija

Klīniskajos pētījumos 75 % ar Teizeild ārstēto pacientu attīstījās limfopēnija. Lielākajai daļai pacientu, kuriem radās limfopēnija, limfocītu līmenis sāka uzlaboties pēc terapijas piektās dienas un pirmsterapijas līmenī atgriezās divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas un bez zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas perioda laikā jākontrolē leukocītu skaits. Ja attīstās ilgstoša smaga limfopēnija ($< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l 1 nedēļu vai ilgāk), ārstēšana ir pilnībā jāizbeidz (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ar Teizeild ārstētajiem pacientiem ir bijušas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā seruma slimība, angioedēma, nātrene, izsitumi, vemšana un bronhu spazmas. Ģeneralizētas ādas reakcijas un anafilakse radās vismaz vienam pacientam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, Teizeild lietošana ir pilnībā jāizbeidz un tūlīt jānodrošina ārstēšana.

Vakcinācija

Imunizācijas ar dzīvām novājinātām vakcīnām drošums ar Teizeild ārstētajiem pacientiem nav pētīts. Turklāt Teizeild var ietekmēt imūno atbildes reakciju pret vakcināciju un samazināt vakcīnas efektivitāti.

- Pirms Teizeild lietošanas uzsākšanas jābūt ievadītām visām atbilstoši vecumam nepieciešamajām vakcīnām (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Inaktivētas vai mRNS vakcīnas nav ieteicamas 2 nedēļas pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā un līdz 6 nedēļām pēc ārstēšanas pabeigšanas.
- Dzīvas novājinātas vakcīnas nav ieteicamas 8 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un līdz 52 nedēļām pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Glikozes līmeņa kontrole

Glikozes līmenis asinīs, kā arī hipoglikēmijas vai hiperglikēmijas pazīmes, simptomi jākontrolē, un diabēts jāturpina ārstēt saskaņā ar spēkā esošajām prakses vadlīnijām.

Citi apsvērumi

Pacientiem nedrīkst būt otrā tipa cukura diabēts (2. tipa CD) vai sekundāra disglukēmija, kas saistīta ar citu stāvokli, nevis 1. tipa CD (piemēram, zāļu vai operācijas izraisīts diabēts, monogēniskais diabēts).

Izglītojošie materiāli/Drošuma ieteikumu rīki

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti ar Teizeild ārstēto pacientu stāvokļa pārvaldībā, jāpārzina norādījumi par drošu šo zāļu lietošanu un jāinformē pacienti par iespējamo risku, kas saistīts ar Teizeild lietošanu.

- Norādījumi par riska mazināšanu veselības aprūpes speciālistiem: veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata.
- Norādījumi par riska mazināšanu pacientiem: pacientu rokasgrāmata – veselības aprūpes speciālisti to izsniedz pacientiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Teizeild ievada kopā ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai ievadīšanai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 0,10 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Teizeild piesardzīgi jāievada pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas saistītas ar nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem, citopēnijām, un citus imūnmodulatorus.

Lietojot Teizeild, var rasties citokīnu atbrīvošanās sindroms, kam raksturīga neliela un īslaicīga IL-6 koncentrācijas paaugstināšanās.

Nozīmīga citohroma P450 mediēta Teizeild mijiedarbība ar zālēm nav sagaidāma.

Teizeild var ietekmēt imūno atbildes reakciju pret vakcināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar teplizumabu un 30 dienas pēc terapijas pēdējās devas ievadīšanas jālieto efektīva kontracepcija. Teizeild nav ieteicams lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju.

Grūtniecība

Dati par teplizumaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Teizeild nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai teplizumabs cilvēkam izdalās mātes pienā. Dzīvniekiem iegūtie toksikoloģiskie dati liecina, ka notiek teplizumaba izdalīšanās laktējošu peļu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc ārstēšanas ar Teizeild laikā un 30 dienas pēc terapijas pēdējās devas ievadīšanas.

Fertilitāte

Klīniskie dati par teplizumaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Peļu mātītēm un tēviņiem, kuri tika ārstēti ar anti-peļu CD3 aizstājējantivielu, ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo funkciju netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Teizeild maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija limfopēnija (75 %), leukopēnija (58 %), neitropēnija (37 %) un izsitumi (36 %). Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (0,9 %). Citas nopietnas nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (0,2 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (0,2 %), limfopēnija (0,2 %), neitropēnija (0,2 %) un infekcija (0,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem apvienotajā klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas drošuma analīzē, ir parādītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām: ļoti bieži: ($\geq 1/10$), bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk: ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti: ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti: ($< 1/10\,000$), nav zināms: (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas			Infekcijas ¹	Epšteina-Barra vīrusa reaktivācija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija, trombocitopēnija, leukopēnija, neitropēnija, pazemināts hemoglobīna līmenis	Eozinofīlija		
Imūnās sistēmas traucējumi		Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Paaugstināta jutība ¹	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana, slikta dūša	Caureja, sāpes vēderā		
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze	Makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi, nātrene, ādas lobīšanās		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, nogurums	Drebuļi		Sāpes, slimība

¹ Ziņota kā nopietna - skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pētījumā TN-10 par CRS tika ziņots 2 % ar Teizeild ārstēto pacientu.

Apvienojot 7 klīnisko pētījumu datus, CRS attīstījās 6 % ar Teizeild ārstēto pacientu. Tika ziņots, ka 14 % šo pacientu CRS bija nopietns (skatīt 4.4. apakšpunktu). Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās biežāk tika novērota ar Teizeild ārstētajiem pacientiem, kuriem radās CRS.

Nopietnas infekcijas

Pētījumā TN-10 par nopietnām infekcijām (celulītu, gastroenterītu, pneimoniju, brūču infekciju) tika ziņots 9 % ar Teizeild ārstēto pacientu.

Apvienojot 7 klīnisko pētījumu datus, par nopietnām infekcijām bija ziņots 3,1 % ar Teizeild ārstēto pacientu, tai skaitā par gastroenterītu, celulītu, pneimoniju, abscesu, sepsi un infekciozo mononukleozu.

Limfopēnija

Pētījumā TN-10 par limfopēniju tika ziņots 73 % ar Teizeild ārstēto pacientu. Vidējais limfocītu skaita minimums tika novērots 5. ārstēšanas dienā, atveseļošanās un sākotnējā līmeņa atjaunošanās notika līdz 6. nedēļai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apvienojot 7 klīnisko pētījumu datus, smaga limfopēnija ($< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l), kas ilga 1 nedēļu vai ilgāk, radās 2 % ar Teizeild ārstēto pacientu, un 0,5 % pacientu pilnībā izbeidza ārstēšanu limfopēnijas dēļ.

Izsitumi un paaugstinātas jutības reakcijas

Pētījumā TN-10 tika ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām Teizeild lietotājiem. Seruma slimība tika novērota 2 % ar Teizeild ārstēto pacientu.

Apvienojot datus par 7 klīnisko pētījumu pacientiem:

- anafilakse (ar hipoksiju un bronhu spazmām) tika novērota vienam ar Teizeild ārstētajam pacientam, kurš tika hospitalizēts;
- angioedēma (periorbitāla un sejas) tika novērota 0,2 % ar Teizeild ārstēto pacientu;
- par perifēru un ģeneralizētu tūsku tika ziņots 1,2 % ar Teizeild ārstēto pacientu;
- izsitumi tika novēroti 36 % ar Teizeild ārstēto pacientu. 0,3 % ar Teizeild ārstēto pacientu bija nopietni izsitumi;
- par nātreni tika ziņots 2,7 % ar Teizeild ārstēto pacientu;
- par paaugstinātas jutības reakcijām tika ziņots 1 % ar Teizeild ārstēto pacientu. Mazāk nekā 0,1 % ar Teizeild ārstēto pacientu bija nopietna paaugstinātas jutības reakcija.

Pazemināts hemoglobīna līmenis un trombocitopēnija

Apvienojot 7 klīnisko pētījumu datus, par pazeminātu hemoglobīna līmeni bija ziņots 23 % ar Teizeild ārstēto pacientu un par trombocitopēniju bija ziņots 17 % ar Teizeild ārstēto pacientu; atlabšana notika 2-4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas. Klīniskajos pētījumos 1,2 % ar Teizeild ārstēto pacientu pilnībā izbeidza ārstēšanu, jo hemoglobīna līmenis bija zemāks par 85 g/l (vai pazeminājies par vairāk nekā 20 g/l līdz līmenim, kas ir zemāks par 100 g/l), un 1 % pilnībā izbeidza Teizeild lietošanu, jo trombocītu skaits bija mazāks par 50×10^9 trombocītiem/l.

Aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās

Ar Teizeild ārstētajiem pacientiem tika novērota aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, gan kontekstā ar CRS, gan pacientiem bez CRS. Laboratoriskajās analīzēs 7,8 % ar Teizeild ārstēto pacientu maksimālais ALAT līmenis NAR pārsniedza vairāk nekā 3 reizes. Attiecībā uz ASAT 5,3 % ar Teizeild ārstēto pacientu maksimālais ASAT līmenis NAR pārsniedza vairāk nekā 3 reizes. Vairumā gadījumu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās bija īslaicīga un izzuda 1-2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas.

Imūngenitāte

Novērotā pret zālēm vērsto antivielu (*anti-drug antibodies*; ADA) sastopamība ir ļoti atkarīga no testa jutības un specifiskuma. Testa metožu atšķirību dēļ nav iespējams saprātīgi salīdzināt antivielu pret zālēm sastopamību turpmāk aprakstītajos pētījumos ar pret zālēm vērsto antivielu sastopamību citos pētījumos.

Placebo kontrolētā pētījumā pacientiem no 8 gadu vecuma ar 1. tipa CD 2. stadijā (pētījumā TN-10) (skatīt 5.1. apakšpunktu) aptuveni 57 % ar Teizeild ārstēto pacientu izveidojās terapijas izraisītas antivielas pret teplizumabu, 46 % no viņiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav iespējams izdarīt galīgu secinājumu par ADA ietekmi uz Teizeild farmakokinētiku, farmakodinamiku vai efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Informācija par imūngenitāti bērniem līdz 8 gadu vecumam nav pierādīta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskas pieredzes par teplizumaba pārdozēšanu nav.

Specifiska antidota Teizeild pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāveic visi nepieciešamie pasākumi. Jārīkojas atbilstoši klīniskās situācijas vērtējumam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas zāles diabēta ārstēšanai, ATĶ kods: A10XX01

Darbības mehānisms

Teplizumabs saistās pie CD3 (šūnas virsmas antigēns, kas atrodas uz T limfocītiem) un kavē slimības progresēšanu pacientiem ar 1. tipa CD 2. stadijā. Iespējamais mehānisms ir daļēja agonistiska signālu pārvade, kas izraisa autoreaktīvo CD8+ T limfocītu deaktivizāciju un mazina ar imunitāti saistīto bēta šūnu destrukciju. Teplizumabs palielina CD8+ T šūnu īpatsvaru, izraisot izsīkuma pazīmes perifērajā asinsainā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka teplizumabs ārstēšanas laikā saistās pie CD3 molekulām gan uz CD4+, gan uz CD8+ T šūnu virsmas, un notiek teplizumaba/CD3 kompleksa internalizācija no T šūnu virsmas. Farmakodinamiskā iedarbība ietver īslaicīgu limfopēniju ar cirkulējošo T šūnu skaita samazināšanos, kuru minimālais skaits tiek sasniegts 5. dienā pēc zāļu lietošanas teplizumaba 14 dienu terapijas kursa laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saistība starp teplizumaba iedarbību un atbildes reakciju un farmakodinamiskā atbildes reakcija laika gaitā attiecībā uz teplizumaba drošumu un efektivitāti nav pilnībā raksturota.

Mērķa grupas pacienti

Teplizumabs ir indicēts pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma, kuriem ir diagnosticēts 1. tipa CD 2. stadijā.

1. tipa CD 2. stadijā apstiprina:

- o vismaz divu veidu autoantivielas pret aizkuņģa dziedzera saliņu šūnām;
- o disglīkēmija bez klīniskas hiperglikēmijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Teplizumaba efektivitāte tika pētīta šādā klīniskajā pētījumā:

Pētījums TN-10

Randomizēts, dubultmaskēts, notikuma virzīts, placebo kontrolēts pētījums 76 pacientiem vecumā no 8 līdz 49 gadiem ar 1. tipa CD 2. stadijā. 1. tipa CD 2. stadijā tika definēts kā tāds, kuram ir abas šīs izmaiņas:

1. Divas vai vairāk no šīm autoantivielām pret aizkuņģa dziedzera saliņām:
 - o Autoantivielas pret glutāmskābes dekarboksilāzi 65 (*glutamic acid decarboxylase*; GAD)
 - o Autoantivielas pret insulīnu (IAA)
 - o Autoantivielas pret ar insulīnomu saistīto antigēnu 2 (IA-2A)
 - o Autoantivielas pret cinka transportvielu 8 (ZnT8)
 - o Autoantivielas pret saliņu šūnām (*islet cell autoantibody*; ICA)
2. Disglikēmija perorālajā glikozes tolerances testā

Šajā pētījumā pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti, lai vienu reizi dienā intravenozas infūzijas veidā 14 dienas saņemtu teplizumabu vai placebo. Bija šādas 2 terapijas grupas:

- 1. grupa: katru dienu intravenozi deva: 51 mikrogrami/m², 103 mikrogrami/m², 207 mikrogrami/m² un 413 mikrogrami/m² attiecīgi 0.-3. pētījuma dienā, un viena deva 826 mikrogrami/m² katru dienu laikā no 4. līdz 13. pētījuma dienai. 14 dienu kursa kopējā deva bija aptuveni 9034 mikrogrami/m².
- 2. grupa: tikai placebo intravenozi.

Teplizumaba grupas pacientiem kopējā zāļu iedarbība bija līdzīga kopējai zāļu iedarbībai, kas tiek sasniegta, lietojot ieteicamo kopējo teplizumaba devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajā pētījumā bija laiks no randomizācijas līdz 1. tipa CD 3. stadijā diagnosticēšanai.

Pacientu sākotnējās īpašības

Šajā pētījumā 45 % bija sievietes, un vecuma mediāna bija 14 gadi (72 % bija < 18 gadus veci). Pacientu īpašības ir norādītas 2. tabulā.

2. tabula. Sākotnējās īpašības pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem no 8 gadu vecuma ar 1. tipa CD 2. stadijā (pētījums TN-10)¹

	Teplizumabs N=44	Placebo N=32
Vecuma grupa		
≥ 18 gadu	34 %	19 %
< 18 gadu	66 %	81 %
Pediatriko vecuma grupu kvartiles		
no 8 līdz < 11 gadiem	21 %	25 %
no 11 līdz < 14 gadiem	27 %	31 %
no 14 līdz < 18 gadiem	18 %	25 %
Glikoze, mg/dl²		
mediāna (min., maks.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minūtes, mediāna (min., maks.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minūtes, mediāna (min., maks.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minūtes, mediāna (min., maks.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minūtes, mediāna (min., maks.)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
Mediāna (min., maks.)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Gan DR3, gan DR4	25 %	22 %
Tikai DR3	23 %	25 %
Tikai DR4	36 %	44 %
Ne DR3, ne DR4	11 %	9 %

	Teplizumabs N=44	Placebo N=32
Nav analizēts	5 %	0
Pozitīvo autoantivielu veids		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Pozitīvas autoantivielas (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Ārstēt paredzēto pacientu (*intent to treat*; ITT) populācija

² Glikozes dati ir perorālajā glikozes tolerances testā iegūtās zemlīknes laukuma (*area under the time-concentration curve*; AUC) vērtības.

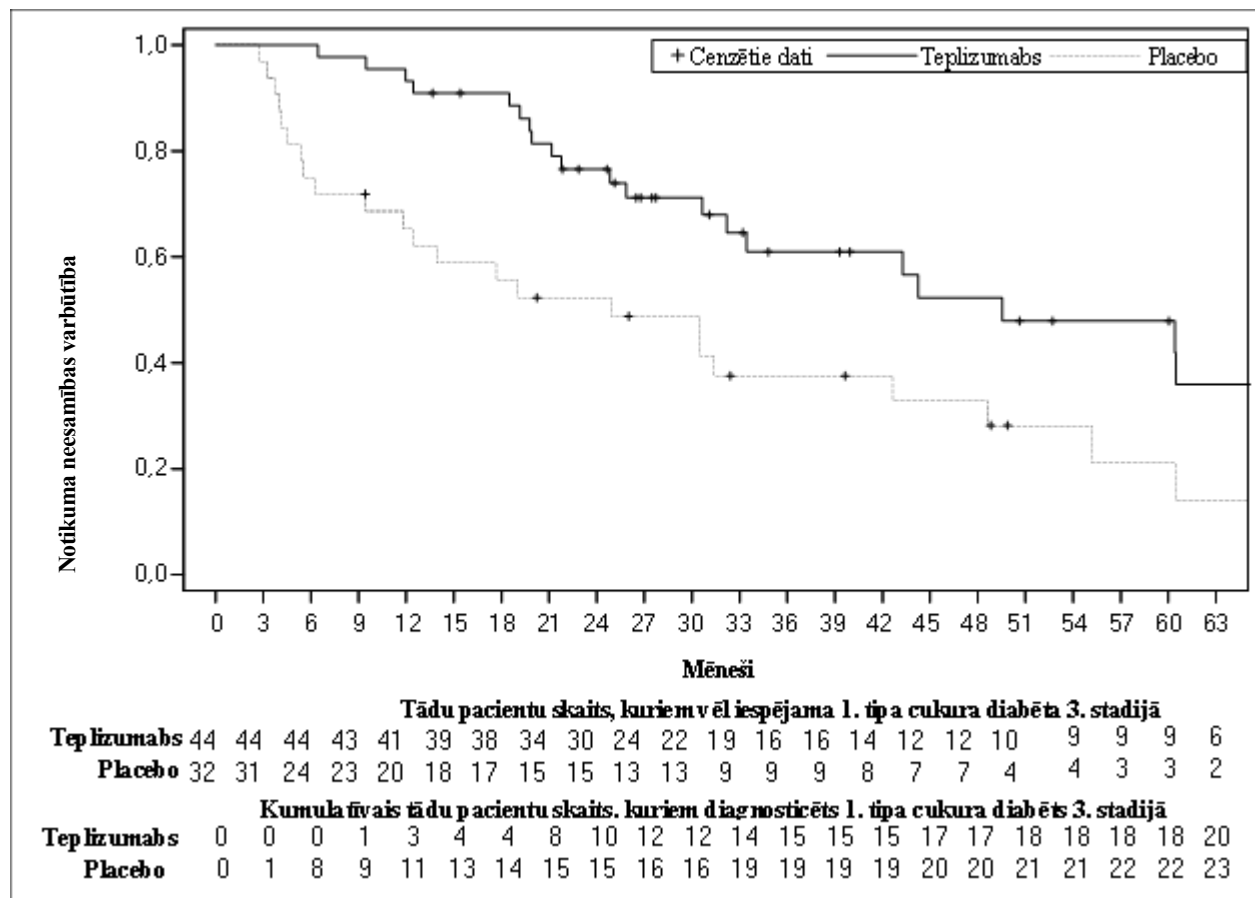
Saīsinājumi: HbA1c=hemoglobīns A1c, SN=standarta novirze, HLA=cilvēka leikocītu antigēns (*human leukocyte antigen*), GAD65= autoantivielas pret glutāmskābes dekarboksilāzi 65 (*glutamic acid decarboxylase 65*; GAD), IAA= autoantivielas pret insulīnu (*insulin autoantibody*), IA-2A= autoantivielas pret ar insulīnu saistīto antigēnu 2 (*insulinoma-associated antigen 2 autoantibody*), ZnT8= autoantivielas pret cinka transportproteīnu 8 (*zinc transporter 8 autoantibody*), ICA= autoantivielas pret saliņu šūnām (*islet cell autoantibody*).

Efektivitātes rezultāti

Pētījumā TN-10 1. tipa CD 3. stadijā tika diagnosticēts 20 (45 %) ar teplizumabu ārstētajiem pacientiem un 23 (72 %) ar placebo ārstētajiem pacientiem. Cox proporcionālo risku modelis, stratificēts pēc vecuma un perorālā glikozes tolerances testa rezultātiem randomizācijas brīdī, parādīja, ka laika mediāna no randomizācijas līdz 3. stadijas 1. tipa CD diagnozes noteikšanai bija 50 mēneši teplizumaba grupā un 25 mēneši placebo grupā, tātad atšķirība bija 25 mēneši. Pie novērošanas ilguma mediānas 51 mēnesis, lietojot teplizumabu, 1. tipa CD 3. stadija iestājās statistiski nozīmīgi vēlāk, risku attiecība 0,41 (95 % TI: 0,22-0,78; $p=0,0066$) (1. attēls).

Pētījums TN-10 nebija plānots tā, lai novērtētu, vai ir kādas efektivitātes atšķirības starp apakšgrupām atbilstoši demogrāfiskajām vai sākotnējām slimības īpašībām.

1. attēls. Laika līdz 3. stadijas 1. tipa CD diagnosticēšanai *Kaplan-Meier* līkne pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 8 gadu vecuma ar 1. tipa CD 2. stadijā atbilstoši terapijas grupai (pētījums TN-10)¹



¹ ITT populācija

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Teizeild, kas satur teplizumabu, vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās 1. tipa cukura diabēta 3. stadijas profilaksei saskaņā ar pediatrikālās izpētes plāna (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 lēmumu pieteiktajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav paredzams, ka teplizumaba 12 vai 14 dienu kursa laikā tiks sasniegta stabila teplizumaba koncentrācija.

Uzsūkšanās

Informācijas par uzsūkšanos nav, jo teplizumabs tiek ievadīts intravenozi.

Izkliede

Saistīšanās ar proteīniem pētījumi netika veikti, jo teplizumabs ir monoklonāla antivielā.

Metabolisms

Paredzams, ka teplizumabs katabolisma reakcijās tiks metabolizēts par mazākiem peptīdiem.

Eliminācija

Teplizumaba šķietamais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

Klīniski nozīmīgas teplizumaba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (8-35 gadi) netika novērotas.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas teplizumaba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma netika novērotas.

Rase

Klīniski nozīmīgas teplizumaba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases grupas (baltā rase, aziāti) netika novērotas.

Ķermeņa masa

Atbilstoši KVL noteikta deva normalizē teplizumaba iedarbību pacientiem ar dažādu ķermeņa masu.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski pētījumi, lai novērtētu teplizumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski pētījumi, lai novērtētu teplizumaba farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti.

Pediatriskā populācija

Teplizumaba farmakokinētika bērniem vecumā līdz 8 gadiem nav noteikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi, lai novērtētu iespējamo teplizumaba genotoksicitāti, tai skaitā mutagenitāti, nav veikti. Nav sagaidāms, ka teplizumabs kā antivielas tieši mijiedarbosies ar DNS. Ilgtermiņa pētījumi teplizumaba iespējamās kancerogenitātes novērtēšanai nav veikti. Pamatojoties uz pierādījumu novērtējumu un pieņēmumiem par ilgtermiņa imūnmodulējošo darbības mehānismu, nevar pilnībā izslēgt ļoti zemu iespējamo kancerogenitātes risku.

Toksiska ietekme uz attīstību un reproduktīvā toksicitāte

Neklīniskos pētījumos ar pelēm, izmantojot aizstājējantivielu, kas vērsta pret peles CD3, ir konstatēta tieša vai netieša kaitīgā ietekme uz grūsnību un embrija/augļa attīstību.

Pētījumā par toksisku ietekmi uz embriofetālo attīstību grūsnām pelēm, subkutāni injicējot devas 0, 0,03, 0,3 vai 20 mg/kg gestācijas 6., 10. un 14. dienā, 20 mg/kg grupā līdztekus toksiskai ietekmei uz mātīti palielinājās spontānu pēcimplantācijas abortu skaits.

Pētījumā par toksisku ietekmi uz pre- un postnatālo attīstību grūsnām pelēm, ievadot zāles ik pēc 3 dienām no gestācijas 6. dienas līdz laktācijas 19. dienai 0, 0,3, 3 vai 20 mg/kg devā, netika novērota toksiska ietekme uz mātīti vai palielināta spontānu pēcimplantācijas abortu sastopamība. Lietojot 20 mg/kg, pēcnācējiem 35. un 84. dienā pēc dzimšanas tika novērota T šūnu populāciju samazināšanās un B šūnu skaita palielināšanās, kā arī adaptīvās imūnās atbildes reakcijas pret *Megathura crenulata* hemocianīnu (*keyhole limpet hemocyanin*; KLH) samazināšanās. Aizstājējantivielas līmenis pēcnācēju

serumā bija par 1,5 % zemāks nekā līmenis mātītes serumā, lietojot lielu devu. To mātīšu pēcnācējiem, kuras saņēma 20 mg/kg devu, tika novērota nosliece uz fertilitātes samazināšanos.

Peļu mātītēm un tēviņiem, kuri saņēma peļu anti-CD3 aizstājējantivielu subkutāni devās līdz 20 mg/kg, netika konstatēta ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo funkciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Teizeild nedrīkst ievadīt infūzijā vienlaicīgi ar citām zālēm vienā intravenozajā sistēmā.

Nesaderīgi materiāli

- Etilēna-propilēna kopolimēra (EPK) un polipropilēna (PP) intravenozu infūziju maisi
- No gaismas aizsargātas infūzijas sistēmas
- Teizeild devai < 68 mikrogrami: polietilēns (PE) un poliolefīnu (PO) maisījums.

Šīs zāles jāsaģatavo un jāievada, kā norādīts 4.2. un 6.6. apakšpunktā.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas

I.V. infūziju maisi

Pierādīts, ka ķīmiskā, fiziskā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja tās netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

Infūzijas ar šļirci

Pierādīts, ka ķīmiskā, fiziskā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 12 stundas ledusskapī (2-8 °C), bet pēc tam ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja tās netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 12 stundas ledusskapī (2-8 °C), bet pēc tam ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (15- 25 °C).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt vertikāli.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Teizeild tiek piegādāts 2 ml 1. hidrolītiskās klases borosilikāta stikla flakonā ar butilgumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un krāsainu noņemamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums ir 1, 10 vai 14 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

- Teizeild pirms lietošanas ir jāatšķaida. Lai to izdarītu, ir jāveic divu soļu atšķaidīšanas procedūra.
- Gatavojoties atšķaidīšanai, pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet flakonu (šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam). Nelietojiet, ja ir redzamas daļiņas vai krāsa.
- Sagatavojiet, ievērojot aseptikas principus. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienai devai.
- Infūziju sāciet uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja nelietojat uzreiz, uzglabājiat atšķaidīto šķīdumu infūzijai (skatīt 6.3. apakšpunktu).

1. solis: sākotnējais atšķaidījums (1:10)

- Sagatavojiet 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām:
 - o sterilā stikla flakonā
vai
 - o sterilā polivinilhlorīda (PVH) un di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHF) infūzijas maisā
vai
 - o sterilā šļircē (polipropilēns (PP), polikarbonāts (PK) vai stikls).
- Noņemiet flakona vāciņu – šis ir sagatavošanas sākuma laiks (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Tā kā deva jānosaka atbilstoši KVL (piemēram, $> 1,94 \text{ m}^2$), 5.-14. dienā var būt nepieciešami divi (2) Teizeild flakoni.

Šādā gadījumā, lai nodrošinātu, ka visa dienas deva ir iekļauta vienā (1) infūzijas maisā vai šļircē:

- o sagatavojiet divus (2) atšķaidītus šķīdumus;
- o pievienojiet aprēķinātās devas kopējo tilpumu vienam infūzijas maisam vai šļircei.
- Atvelciet 2 ml Teizeild no flakona un lēnām pievienojiet 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet, lēnām svārstot flakonu vai grozot infūzijas maisu vai šļirci. Iegūtie 20 ml atšķaidītā šķīduma satur 100 mikrogramus (μg)/ml teplizumaba.
- Pirms terapijas kursa aprēķiniet pacienta KVL (piemēram, pēc *Mosteller* formulas).
- Izmantojot pacienta KVL , aprēķiniet devu atbilstoši terapijas dienai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

$$\text{Deva (x } \mu\text{g)} = \text{dienas devas līmenis} \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KVL (m}^2\text{)}$$

- Aprēķiniet, kāds tilpums Teizeild 100 µg/ml šķīduma (sagatavots 1. solī) ir jāatšķaida 2. solī.

$$\text{Sākotnējā atšķaidījuma tilpums, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Deva (x µg)}}{100}$$

2. solis: galīgais atšķaidījums

Galīgā atšķaidījuma intravenozai ievadīšanai ir divas dažādas metodes: infūzijas maiss vai infūzija ar šļirces sūkni. Izmantojiet atbilstošo aprēķinu atkarībā no izvēlētajām metodēm.

- Infūzijas maiss intravenozai ievadīšanai:
 - o Ar atbilstoša izmēra šļirci (piemēram, 5 ml) no 100 µg/ml šķīduma atvelciet atšķaidītā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams konkrētajai dienai aprēķinātajai devai (skatīt "1. solis: sākotnējais atšķaidījums (1:10)").
 - o Lēnām pievienojiet devu saturošās šļirces saturu PVH un DEHF infūzijas maisam, kas satur 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Viegli pagroziet infūzijas maisu, lai šķīdums pietiekami sajauktos. Nekratīt.
 - o Infūzijas ievadīšanas minimālais ilgums ir 30 minūtes. Lai pacientam uzlabotu zāļu panesamību, ievadīšanas ātrumu var samazināt.
- Šļirce (PP, PK vai stikls) intravenozai infūzijai ar šļirces sūkni [koncentrācija ir diapazonā no 15 µg/ml līdz 60 µg/ml]:
 - o Aprēķiniet maksimālo tilpumu, ko var ievadīt aprēķinātajai devai (ņemot vērā terapijas dienu, devu un pacienta KVL), izmantojot minimālo infūzijas koncentrāciju 15 µg/ml.

$$\text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} (\text{ml}) = \frac{\text{Deva (x µg)}}{\text{Minimālā infūzijas koncentrācija 15 µg/ml}}$$

- o Aprēķiniet infūzijas šļircei pievienojamo fizioloģiskā šķīduma tilpumu:
 - a) Ja aprēķinātais maksimālais ievadāmais tilpums ir ≤ 60 ml:

$$\text{Tilpums}_{\text{Fizioloģiskais šķīdums}} (\text{ml}) = \text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} (\text{ml}) - \text{Tilpums}_{\text{sākotnējais atšķaidījums, 1:10}} (\text{ml})$$
 - b) Ja aprēķinātais maksimālais ievadāmais tilpums pārsniedz 60 ml, maksimālais infūzijas tilpums ir ierobežots līdz 60 ml.

$$\text{Tilpums}_{\text{Fizioloģiskais šķīdums}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{tilpums}_{\text{sākotnējais atšķaidījums, 1:10}} (\text{ml})$$
- o Nomēriet atbilstošo fizioloģiskā šķīduma tilpumu un pārnesiet to uz infūzijas šļirci.
- o Ar atbilstoša izmēra šļirci (piemēram, 5 ml) atvelciet iepriekš aprēķināto atšķaidītā Teizeild šķīduma tilpumu (skatīt sākotnējā atšķaidījuma tilpumu, 1:10) un pievienojiet to infūzijas šļircei.
- o Viegli pagroziet infūzijas šļirci, lai šķīdums pietiekami sajauktos. Nekratīt.
- o Pievienojiet infūzijas šļirci šļirces sūknim. Jābūt iespējai šļirces sūknim iestatīt tik mazu ātrumu kā 1 ml/stundā.

- Veiciet infūziju ar šļirces sūkni – **nespiediet šļirci manuāli**. Aprēķiniet infūzijas ātrumu (lai infūzija būtu vismaz 30 minūtes ilga). Maksimālajam infūzijas ātrumam jābūt 2 ml/min (ne vairāk kā 120 ml/h). Faktiskais ātrums būs atkarīgs no infūzijas tilpuma, kā norādīts turpmāk.

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/minūtē)} = \frac{\text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} \text{ (ml)}}{30 \text{ minūtes}}$$

- Infūzijas ievadīšanas minimālais ilgums ir 30 minūtes. Lai uzlabotu pacientam zāļu panesamību, ievadīšanas ātrumu var samazināt.

Šos soļus var izpildīt, ja atšķaidīšanai tiek izmantots sterils stikla flakons, nevis šļirce (intravenozai infūzijai ar šļirces sūkni). Veicot aprēķinus, jāņem vērā virspildījums.

Iznīcināšana

PVH ar DEHF infūzijas maisā, šļircē vai sterilā stikla flakonā atlikusī atšķaidītā Teizeild šķīduma daļa ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU1/25/1998/001
EU1/25/1998/002
EU1/25/1998/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Teizeild laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir sniegt informāciju par riskiem, kas saistīti ar Teizeild lietošanu, un to pārvaldību.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Teizeild tirgo, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, izsniegt vai lietot Teizeild, būtu pieejami/izsniegti šādi izglītojošie/drošuma ieteikumu rīki, kas izplatāmi ar profesionālo organizāciju starpniecību:

- norādījumi par riska mazināšanu veselības aprūpes speciālistiem: veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata;
- norādījumi par riska mazināšanu pacientiem: pacienta rokasgrāmata.

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata

Mērķis ir nodrošināt (zāļu parakstīšanas un teplizumaba terapijas uzsākšanas laikā) komunikāciju starp zāles parakstošiem/ārstējošiem VAS un pacientu/viņa likumīgo pārstāvi par specifisku informāciju un svarīgiem ieteikumiem, kas saistīti ar teplizumaba terapiju. Tie attiecas uz šāda veida drošuma apsvērumiem:

- citokīnu atbrīvošanās sindroms;
- limfopēnija;
- smagas infekcijas.

VAS rokasgrāmata ietver šādus galvenos elementus:

- informācija, kas saistīta ar nepieciešamību lietot premedikāciju pacientiem, kontrolēt pilno asins ainu, aknu enzīmu līmeni pirms ārstēšanas, tās laikā vai pēc ārstēšanas;
- norādījumi par vakcināciju pirms vai pēc ārstēšanas.

Pacienta rokasgrāmata

Šīs rokasgrāmatas mērķis ir sniegt ar teplizumabu ārstētajiem pacientiem un viņu likumīgajiem pārstāvjiem informāciju par risku, kas saistīts ar teplizumaba lietošanu, un par to, kā atpazīt pazīmes un simptomus, kas liecina par šo risku.

Terapijas uzsākšanas laikā VAS pacientam/likumīgajam pārstāvim izsniegs pacienta rokasgrāmatu (pacientam tā būs jāsaņem un jāuzrāda citiem viņa ārstēšanā iesaistītiem VAS). Valstīs, kurās tā ir pieejama, VAS var lejupielādēt šo pacienta rokasgrāmatu. Pacienta rokasgrāmata palīdz pacientam identificēt šādus drošuma apsvērumus:

- citokīnu atbrīvošanās sindroms;
- limfopēnija;
- smagas infekcijas.

Pacienta rokasgrāmata ietver šādus galvenos elementus:

- informācija pacienta izglītošanai par pazīmēm/simptomiem, kas varētu liecināt par šiem riskiem, un par nepieciešamību nekavējoties ziņot par tiem ārstam vai medmāsai to rašanās gadījumā;
- norādījumi par vakcināciju pirms vai pēc ārstēšanas;
- ieteikums pacientiem/likumīgajam pārstāvim rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju (LI).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Teizeild 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
teplizumabum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katrā flakonā ir 2 mg teplizumaba 2 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons, 2 mg/2 ml
10 flakoni, 2 mg/2 ml
14 flakoni, 2 mg/2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
[jānorāda QR kods]
teizeild.info.sanofi

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlasiet lietošanas instrukcijā informāciju par uzglabāšanas laiku pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt vertikāli.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/25/1998/001 1 flakons

EU/1/25/1998/002 10 flakoni

EU/1/25/1998/003 14 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Teizeild 1 mg/ml sterils koncentrāts
teplizumabum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 mg/2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Teizeild 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *teplizumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, medmāsei vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Teizeild un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Teizeild lietošanas
3. Kā Teizeild ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Teizeild
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Teizeild un kādam nolūkam to lieto

Teizeild ir zāles, kas satur aktīvo vielu teplizumabu. Teplizumabs ir monoklonāla antivielas, proteīna veids, kas ir izstrādāts, lai atpazītu mērķi un piesaistītos tam.

Teizeild lieto pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma, kuriem ir 1. tipa cukura diabēts (1. tipa CD) 2. stadijā. To lieto, lai aizkavētu 1. tipa CD 3. stadijas sākšanos šiem pacientiem.

1. tipa cukura diabēts (1. tipa CD) ir autoimūna slimība, kas rodas, kad organisma imūnsistēma (organisma dabiskā aizsardzība) kļūdaini uzbrūk aizkuņģa dziedzera šūnām (kuras sauc par bēta šūnām), kas sintezē insulīnu (hormonu, kas kontrolē glikozes (cukura) daudzumu asinīs). Laika gaitā tas izraisa pilnīgu insulīna trūkumu organismā.

1. tipa CD attīstās trijās stadijās. 1. tipa CD 1. stadijā cukura līmenis asinīs ir normāls un Jums nav nekādu simptomu. 1. tipa CD 2. stadijā cukura līmenis asinīs Jums kļūst normai neatbilstošs un paaugstinās. 1. tipa CD 3. stadijā organisms pats vairs nespēj sintezēt pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, un ir nepieciešama insulīnterapija stāvokļa kontrolei.

Pirms sākt Teizeild terapiju, ārsts pārliecināsies, ka Jums ir 1. tipa CD 2. stadijā, ar testu konstatējot, ka Jums ir 2 vai vairāk autoantivielas (imūnsistēmas sintezētas olbaltumvielas, kas liecina par aizkuņģa dziedzera bēta šūnu autoimūnu sabrukšanu), un disglīkēmija bez pastāvīgi augsta cukura līmeņa asinīs (klīniska hiperglikēmija).

Teizeild aktīvā viela teplizumabs piesaistās aktivizējošai molekulai uz T šūnu (leikocītu veids) virsmas; šī molekula ir zināma kā CD3. Piesaistoties CD3, teplizumabs deaktivizē T šūnas, kas uzbrūk bēta šūnām un iznīcina tās, un tādējādi palīdz saglabāt bēta šūnu funkciju un palēnina 1. tipa CD progresēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Teizeild iedarbību vai par Jūsu ārstēšanu ar Teizeild, vaicāiet ārstam, medmāsei vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Teizeild lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Teizeild šādos gadījumos :

- ja Jums ir alerģija pret teplizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Teizeild lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu par visiem veselības traucējumiem, tai skaitā, ja Jums:

- ir nopietna infekcija - vai infekcija, kas neizzūd vai aizvien atjaunojas;
- nesen ir veikta vai tiek plānota vakcinācija. Teizeild var ietekmēt vakcīnas efektivitāti. Pirms vakcinācijas pastāstiet ārstam, medmācai vai farmaceitam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Teizeild. Atkarībā no vakcīnas veida ārsts Jums pateiks, kad varat droši vakcinēties pirms un pēc ārstēšanas ar Teizeild.

Pēc Teizeild ievadīšanas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums ir jebkas no tālākminētā

- Drudzis, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, muskuļu sāpes (mialģija), locītavu sāpes (artralģija) vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, kas var būt nopietna traucējuma, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu, simptomi un pazīmes (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Drudzis, drebuļi, nogurums, slikta dūša, vemšana, klepus, elpas trūkums, sāpes krūtīs, palielināti limfmezgli vai sāpīgs, pietūcis, silts mezgls (abscess). Tie var būt infekcijas simptomi (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Nātrene, izsitumi, locītavu sāpes vai pietūkums, nieze, reibonis, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai mēles un lūpu pietūkums. Tie var būt alerģisku reakciju simptomi (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Teizeild var samazināt limfocītu (balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām) skaitu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un Teizeild terapijas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu aknas un pilnu asins ainu.

Pacienta rokasgrāmata

Ārsts Jums izsniegs pacienta rokasgrāmatu, kurā iekļauta informācija par iespējamām blakusparādībām, to simptomiem, un norādījumi, ko darīt to rašanās gadījumā. Izlasiet to rūpīgi un jautāiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu.

Bērni

Teizeild drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 8 gadiem, nav pierādīta.

Citas zāles un Teizeild

Pastāstiet ārstam, medmācai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, informējiet ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Teizeild var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

- Teizeild nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var būt bērni un kuras nelieto kontracepciju (pretapaugļošanās līdzekļus).

Pastāstiet ārstam, medmācai vai farmaceitam, ja barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Teizeild izdalās mātes pienā, un vai tas var nodarīt kaitējumu Jūsu bērnam.

- Ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti Teizeild terapijas laikā un 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Teizeild maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja jūtaties noguris (Jums ir nespēks) (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, kamēr neesat to pārrunājis ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Teizeild satur nātriju un polisorbātu 80

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur 0,10 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā Teizeild ievada

Teizeild ir jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir piekļuve atbilstošam medicīniskam atbalstam, kas nepieciešams, lai ārstētu smagas blakusparādības. Teizeild ievada vēnā (intravenozi, i.v.) ar infūziju.

Ārsts Teizeild devu noteiks, ņemot vērā Jūsu ķermeņa virsmas laukumu, kas ir veids, kā izmērīt kopējo Jūsu ādas laukumu.

Cik bieži Teizeild ievada

Infūzija Jums tiks ievadīta vienu reizi dienā 14 dienas. Katra infūzija ilgs vismaz 30 minūtes.

Pirmās 5 terapijas dienas Jūsu ārsts vai medmāsa dos Jums citas iekšķīgi lietojamās zāles, lai mazinātu risku, ka Jums attīstīsies citokīnu atbrīvošanās sindroms.

Šīs zāles ir:

- ibuprofēns vai naproksēns – vai citas zāles drudža ārstēšanai, piemēram, paracetamols;
- prehistamīna līdzeklis – zāles, ko lieto alerģijas ārstēšanai;
- zāles pret sliktu dūšu.

Ja Jums Teizeild ievadīts vairāk nekā noteikts

Ja Jums ievadīts pārāk daudz Teizeild, ārsts Jūs ārstēs un kontrolēs blakusparādības, kas varētu būt radušās.

Ja esat izlaidis Teizeild infūziju

Ja esat izlaidis plānotu infūziju, ārsts vai medmāsa turpinās Jūsu ārstēšanu nākamajā plānotajā dienā. Jums netiks veiktas 2 infūzijas vienā un tai pašā dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārstēšanas laikā ar Teizeild un pēc tās Jūsu ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai nav radušās nopietnas blakusparādības, kā arī citas blakusparādības, un ārstēs Jūs pēc nepieciešamības.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir radusies kāda no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Samazināts limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits, ko nosaka asinsanalīzēs.

- Tas var notikt pēc pirmās devas lietošanas.
- Tas var ietekmēt to, cik labi Jūsu organisms spēj cīnīties ar infekcijām.
- Ilgāka un izteiktāka limfocītu skaita samazināšanās var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Teizeild lietošanas”).
- Limfocītu skaitam vajadzētu sākt atkal normalizēties pēc piektās Teizeild devas.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (*cytokine release syndrome*; CRS)

Pazīmes un simptomi var sākties pirmajās 5 terapijas dienās un to vidū var būt:

- drudzis;
- noguruma sajūta;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- paaugstināts aknu enzīmu un bilirubīna (sarkano asins šūnu sabrukšanas produkta) līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcijas ar tādiem simptomiem kā drudzis, drebuļi, nogurums, slikta dūša, vemšana, klepus, elpas trūkums, sāpes krūtīs, palielināti limfmezgli vai sāpīgs, pietūcis, silts mezgls (abscess);
- paaugstināta jutība ar tādiem simptomiem kā nātrene, izsitumi, sāpes locītavās vai locītavu pietūkums, nieze, reibonis, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai mēles un lūpu pietūkums.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems trombocītu, komponentu, kas palīdz asinīm sarecēt, līmenis asinīs (trombocitopēnija);
- mazs neitrofilo leukocītu, balto asins šūnu veida, skaits (neitropēnija);
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- pazemināts hemoglobīna (sarkanajās asinīs šūnās esošas olbaltumvielas, kas organismā transportē skābekli) līmenis;
- galvassāpes;
- vemšana;
- slikta dūša;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- izsitumi;
- nieze;
- drudzis (pireksija);
- noguruma sajūta (nespēks).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts balto asins šūnu veida eozinofilo leukocītu skaits (eozinofīlija);
- caureja;
- sāpes vēderā;
- paaugstināts bilirubīna līmenis;

- niezoša āda;
- sarkani un niezoši piepacelti sacietējumi (nātrene);
- ādas lobīšanās;
- drebuļi.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- mononukleozes (Epšteina-Barra vīrusa) reaktivācija;
- sāpes;
- slimība.

Ja Jums rodas aknu darbības traucējumi, nopietna infekcija vai arī Jums saglabājas pārāk mazs asins šūnu skaits, ārsts vai medmāsa var pārtraukt vai izbeigt Jūsu ārstēšanu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Teizeild

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa atbild par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt flakonus.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli.

Pēc atšķaidīšanas

I.V. infūziju maisi

Pierādīts, ka ķīmiskā, fiziskā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja tās netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

Infūzijas ar šļirci

Pierādīts, ka ķīmiskā, fiziskā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 12 stundas ledusskapī (2-8 °C), bet pēc tam ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (15-25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja tās netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 12 stundas ledusskapī (2-8 °C), bet pēc tam ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (15- 25 °C). Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet ārstam vai medmācai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Teizeild satur

- Aktīvā viela ir teplizumabs.
- Vienā flakonā ir 2 mg teplizumaba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, "Teizeild satur nātriju un polisorbātu 80").

Teizeild ārējais izskats un iepakojuma saturs

Teizeild ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā (1 mg/ml). Tas ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Teizeild tiek piegādāts kartona kastītē pa 1, 10 vai 14 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

- Teizeild pirms lietošanas ir jāatšķaida. Lai to izdarītu, ir jāveic divu soļu atšķaidīšanas procedūra.
- Gatavojoties atšķaidīšanai, pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet flakonu (šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam). Nelietojiet, ja ir redzamas daļiņas vai krāsa.
- Sagatvojiet, ievērojot aseptikas principus. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienai devai.
- Infūziju sāciet uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja nelietojat uzreiz, uzglabājiet atšķaidīto šķīdumu infūzijai (skatīt lietošanas instrukcijā sadaļu “Kā uzglabāt Teizeild”).

1. solis: sākotnējais atšķaidījums (1:10)

- Sagatvojiet 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām:
 - o sterilā stikla flakonā
 - o sterilā polivinilhlorīda (PVH) un di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHF) infūzijas maisā
 - o sterilā šļircē (polipropilēns (PP), polikarbonāts (PK) vai stikls).
- Noņemiet flakona vāciņu – šis ir sagatavošanas sākuma laiks.

Tā kā deva jānosaka atbilstoši KVL (piemēram, $> 1,94 \text{ m}^2$), 5.-14. dienā var būt nepieciešami divi (2) Teizeild flakoni.

Šādā gadījumā, lai nodrošinātu, ka visa dienas deva ir iekļauta vienā (1) infūzijas maisā vai šļircē:

- o sagatvojiet divus (2) atšķaidītus šķīdumus;
 - o pievienojiet aprēķinātās devas kopējo tilpumu vienam infūzijas maisam vai šļircei.
 - Atvelciet 2 ml Teizeild no flakona un lēnām pievienojiet 18 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet, lēnām svārstot flakonu vai grozot infūzijas maisu vai šļirci. Iegūtie 20 ml atšķaidītā šķīduma satur 100 mikrogramus (μg)/ml teplizumaba.
 - Pirms terapijas aprēķiniet pacienta KVL (piemēram, pēc *Mosteller* formulas).
 - Izmantojot pacienta KVL , aprēķiniet devu atbilstoši terapijas dienai (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Deva ($x \text{ } \mu\text{g}$) = dienas devas līmenis $\left(\frac{x \text{ } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KVL} (\text{m}^2)$
- Aprēķiniet, kāds tilpums Teizeild 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ šķīduma (sagatavots 1. solī) ir jāatšķaida 2. solī.

$$\text{Sākotnējā atšķaidījuma tilpums, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Deva (x } \mu\text{g)}}{100}$$

2. solis: galīgais atšķaidījums

Galīgā atšķaidījuma intravenozai ievadīšanai ir divas dažādas metodes: infūzijas maiss vai infūzija ar šļirces sūkni. Izmantojiet atbilstošo aprēķinu atkarībā no izvēlētās metodes.

- Infūzijas maiss intravenozai ievadīšanai:
 - o Ar atbilstoša izmēra šļirci (piemēram, 5 ml) no 100 $\mu\text{g/ml}$ šķīduma atvelciet atšķaidītā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams konkrētajai dienai aprēķinātajai devai (skatīt “1. solis: sākotnējais atšķaidījums (1:10)”).
 - o Lēnām pievienojiet devu saturošās šļirces saturu PVH un DEHF infūzijas maisam, kas satur 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Viegli pagroziet infūzijas maisu, lai šķīdums pietiekami sajauktos. Nekratīt.
 - o Infūzijas ievadīšanas minimālais ilgums ir 30 minūtes. Lai pacientam uzlabotu zāļu panesamību, ievadīšanas ātrumu var samazināt.
- Šļirce (PP, PK vai stikls) intravenozai infūzijai ar šļirces sūkni [koncentrācija ir diapazonā no 15 $\mu\text{g/ml}$ līdz 60 $\mu\text{g/ml}$]:
 - o Aprēķiniet maksimālo tilpumu, ko var ievadīt aprēķinātajai devai (ņemot vērā terapijas dienu, devu un pacienta KVL), izmantojot minimālo infūzijas koncentrāciju 15 $\mu\text{g/ml}$.

$$\text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} (\text{ml}) = \frac{\text{Deva (x } \mu\text{g)}}{\text{Minimālā infūzijas koncentrācija 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- o Aprēķiniet infūzijas šļircei pievienojamo fizioloģiskā šķīduma tilpumu:
 - a) Ja aprēķinātais maksimālais ievadāmais tilpums ir ≤ 60 ml:

$$\text{Tilpums}_{\text{Fizioloģiskais šķīdums}} (\text{ml}) = \text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} (\text{ml}) - \text{Tilpums}_{\text{sākotnējais atšķaidījums, 1:10}} (\text{ml})$$
 - b) Ja aprēķinātais maksimālais ievadāmais tilpums pārsniedz 60 ml, maksimālais infūzijas tilpums ir ierobežots līdz 60 ml.

$$\text{Tilpums}_{\text{Fizioloģiskais šķīdums}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{tilpums}_{\text{sākotnējais atšķaidījums, 1:10}} (\text{ml})$$
- o Nomēriet atbilstošo fizioloģiskā šķīduma tilpumu un pārnesiet to uz infūzijas šļirci.
- o Ar atbilstoša izmēra šļirci (piemēram, 5 ml) atvelciet iepriekš aprēķināto atšķaidītā Teizeild šķīduma tilpumu (skatīt sākotnējā atšķaidījuma tilpumu, 1:10) un pievienojiet to infūzijas šļircei.
- o Viegli pagroziet infūzijas šļirci, lai šķīdums pietiekami sajauktos. Nekratīt.
- o Pievienojiet infūzijas šļirci šļirces sūknim. Jābūt iespējai šļirces sūknim iestatīt tik mazu ātrumu kā 1 ml/stundā.
- o Veiciet infūziju ar šļirces sūkni – **nespiediet šļirci manuāli**. Aprēķiniet infūzijas ātrumu (lai infūzija būtu vismaz 30 minūtes ilga). Maksimālajam infūzijas ātrumam jābūt

2 ml/min (ne vairāk kā 120 ml/h). Faktiskais ātrums būs atkarīgs no infūzijas tilpuma, kā norādīts turpmāk.

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/minūtē)} = \frac{\text{Tilpums}_{\text{Infūzija}} (\text{ml})}{30 \text{ minūtes}}$$

- o Infūzijas ievadīšanas minimālais ilgums ir 30 minūtes. Lai uzlabotu pacientam zāļu panesamību, ievadīšanas ātrumu var samazināt.

Šos soļus var izpildīt, ja atšķaidīšanai tiek izmantots sterils stikla flakons, nevis šļirce (intravenozai infūzijai ar šļirces sūkni). Veicot aprēķinus, jāņem vērā virspildījums.

Iznīcināšana

PVH ar DEHF infūzijas maisā, šļircē vai sterilā stikla flakonā atlikusī atšķaidītā Teizeild šķīduma daļa ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.