

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teizeild 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg teplizumabu.

Każda fiolka zawiera 2 mg teplizumabu w 2 ml koncentratu (2 mg/2 ml).

Każda fiolka zawiera 0,5 mg teplizumabu w 0,5 ml koncentratu (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab jest przeciwciałem monoklonalnym (humanizowanym IgG1 kappa) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji teplizumabu zawiera 7,45 mg sodu i 0,10 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka z 0,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji teplizumabu zawiera 1,86 mg sodu i 0,025 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teizeild jest wskazany do stosowania w celu opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 1 (ang. Type 1 Diabetes, T1D) w stadium 3 u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych, z cukrzycą typu 1 w stadium 2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Teizeild powinien być podawany przez fachowy personel medyczny mający dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu kontrolowania potencjalnych ciężkich działań niepożądanych.

Ocena laboratoryjna i szczepienia przed rozpoczęciem leczenia

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Teizeild należy wykonać pełną morfologię krwi oraz oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teizeild u następujących pacjentów (patrz punkt 4.4):
 - z liczbą limfocytów poniżej $1,0 \times 10^9/l$
 - ze stężeniem hemoglobiny poniżej 100 g/l
 - z liczbą płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$
 - z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1,5 \times 10^9/l$
 - ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ponad 2 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) lub ze stężeniem bilirubiny powyżej 1,5 razy GGN
 - z wynikami badań laboratoryjnych lub objawami klinicznymi wskazującymi na ostre zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) lub wirusem cytomegalii (CMV)
 - z aktywnym ciężkim zakażeniem lub przewlekłym aktywnym zakażeniem innym niż miejscowe zakażenia skóry
- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Teizeild należy wykonać wszystkie szczepienia odpowiednie do wieku pacjenta (szczegółowe zalecenia patrz punkt 4.4).

Premedykacja

Premedykacja powinna być stosowana przed infuzją produktu leczniczego Teizeild przez 5 pierwszych dni leczenia: (1) niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) lub paracetamol, (2) lek przeciwhistaminowy i (3) można rozważyć zastosowanie leku przeciwwymiotnego (patrz punkt 4.4). W razie potrzeby należy podać dodatkowe dawki premedykacji.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Teizeild należy podawać we wlewie dożylnym (przez co najmniej 30 minut), w dawce zależnej od powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA), raz na dobę przez 14 kolejnych dni, w następujący sposób:

- Dzień 1: 65 mikrogramów/m²
- Dzień 2: 125 mikrogramów/m²
- Dzień 3: 250 mikrogramów/m²
- Dzień 4: 500 mikrogramów/m²
- Dni od 5 do 14: 1030 mikrogramów/m²

Pominięta dawka (dawki)

W przypadku pominięcia planowanej infuzji produktu leczniczego Teizeild należy wznowić dawkowanie, podając wszystkie pozostałe dawki w kolejnych dniach, aby ukończyć 14-dniowy cykl leczenia.

Przerwanie leczenia

W zależności od stopnia nasilenia nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych konieczne może być czasowe przerwanie leczenia. Na podstawie oceny klinicznej leczenie należy wstrzymać, jeśli liczba płytek krwi, liczba granulocytów obojętnochłonnych lub stężenie hemoglobiny ulegnie istotnemu zmniejszeniu.

Przerwa w podawaniu produktu leczniczego nie powinna przekraczać 3 dni. Podanie produktu leczniczego można wznowić, podając wszystkie pozostałe dawki w kolejnych dniach, aby ukończyć 14-dniowy cykl leczenia (np. w przypadku pominięcia dawkowania w 4. i 5. dniu można je wznowić w 6. dniu, stosując dawkę przewidzianą na dzień 4).

Leczenie należy przerwać na stałe w przypadku:

- Zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT powyżej 5 razy GGN) lub zwiększonego stężenia bilirubiny powyżej 3 razy GGN
- Przedłużającej się ciężkiej limfopenii (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$ przez 1 tydzień lub dłużej)
- Klinicznie istotnego (decyzja lekarza na podstawie danych indywidualnego pacjenta) zmniejszenia liczby płytek krwi, neutrofilii lub poziomu hemoglobiny utrzymującego się przez 3 kolejne dni
- Wystąpienia ciężkiego zakażenia

Dodatkowe informacje, patrz punkty 4.4 i 4.8.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

W celu optymalizacji ekspozycji na produkt leczniczy Teizeild u pacjentów z różną masą ciała konieczne jest dawkowanie w przeliczeniu na powierzchnię ciała (patrz Dawkowanie oraz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Teizeild u dzieci w wieku poniżej 8 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Teizeild należy podawać we wlewie dożylnym przez co najmniej 30 minut. Nie należy podawać dwóch dawek w tym samym dniu.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i informacje na końcu ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych teplizumabem obserwowano zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) – w trakcie leczenia oraz w ciągu 28 dni po ostatnim podaniu (patrz punkt 4.8). Objawy CRS obejmowały gorączkę, nudności, uczucie zmęczenia, ból głowy, bóle mięśni, bóle stawów, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT i

zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej. Objawy te występowały zazwyczaj w ciągu pierwszych 5 dni leczenia (patrz punkt 4.8).

W celu ograniczenia ryzyka CRS:

- przed leczenia należy zastosować leki przeciwgorączkowe, przeciwhistaminowe i (lub) przeciwwymiotne (patrz punkt 4.2).
- podczas leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny, częściej w pierwszym tygodniu leczenia. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność AlAT lub AspAT ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) lub stężenia bilirubiny powyżej 3 razy GGN.
- objawy CRS należy leczyć lekami przeciwgorączkowymi, przeciwhistaminowymi i (lub) przeciwwymiotnymi. W przypadku wystąpienia ciężkiego CRS należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia na 1–2 dni (pozostałe dawki należy podać w kolejnych dniach aż do ukończenia pełnego 14-dniowego cyklu leczenia). Jeśli objawy CRS nie ustępują lub nawracają pomimo przerwy w leczeniu, może być konieczne zakończenie leczenia.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild występowały zakażenia bakteryjne i wirusowe, w tym zapalenie żołądka i jelit, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, ropień, posocznica (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teizeild u pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem lub przewlekłym zakażeniem innym niż miejscowe zakażenia skóry. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać stosowanie produktu leczniczego Teizeild.

Limfopenia

W badaniach klinicznych u 75% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild wystąpiła limfopenia. U większości pacjentów, u których rozwinęła się limfopenia, poziom limfocytów zaczynał się zwiększać po piątym dniu leczenia i powracał do wartości sprzed leczenia w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu leczenia, bez konieczności jego przerywania (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy monitorować liczbę białych krwinek. W przypadku przedłużającej się ciężkiej limfopenii (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$ przez 1 tydzień lub dłużej) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild występowały ostre reakcje nadwrażliwości, w tym choroba posurowicza, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, wymioty oraz skurcz oskrzeli. U co najmniej jednego pacjenta wystąpiły uogólnione reakcje skórne i anafilaksja (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Teizeild i zastosować odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi atenuowanymi szczepionkami u pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild. Ponadto produkt leczniczy Teizeild może wpływać na odpowiedź immunologiczną na szczepienie i zmniejszać skuteczność szczepionki.

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Teizeild należy wykonać wszystkie szczepienia odpowiednie do wieku pacjenta (patrz punkt 4.2).
- Nie zaleca się stosowania szczepionek inaktywowanych lub opartych na technologii mRNA w ciągu 2 tygodni przed leczeniem, w trakcie leczenia lub do 6 tygodni po zakończeniu leczenia.

- Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia ani w okresie do 52 tygodni po zakończeniu leczenia.

Monitorowanie stężenia glukozy

Należy monitorować stężenie glukozy we krwi oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii lub hiperglikemii oraz kontrolować cukrzycę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami praktyki klinicznej.

Inne informacje wymagające uwzględnienia

U pacjentów nie może występować cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes, T2D) ani wtórna dysglukemia związana z innym stanem niż cukrzyca typu 1 (np. cukrzyca wtórna związana ze stosowaniem produktów leczniczych lub z przebytymi operacjami, cukrzyca monogenowa).

Narzędzia edukacyjne/porady dotyczące bezpieczeństwa

Fachowy personel medyczny zajmujący się pacjentami leczonymi produktem leczniczym Teizeild musi zapoznać się z dostępnymi przewodnikami dotyczącymi bezpiecznego stosowania tego produktu leczniczego oraz poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Teizeild.

- Przewodnik o minimalizacji ryzyka dla fachowych pracowników ochrony zdrowia: „Przewodnik dla fachowych pracowników ochrony zdrowia”
- Przewodnik o minimalizacji ryzyka dla pacjentów: „Przewodnik dla pacjenta” – powinien być przekazywany pacjentom przez fachowy personel medyczny

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Produkt leczniczy Teizeild podaje się dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji (patrz punkt 6.6).

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,10 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 2 ml oraz 0,025 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 0,5 ml, co odpowiada 0,05 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Teizeild pacjentom stosującym jednocześnie produkty lecznicze powiązane z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby i cytopeniami oraz inne modulatory immunologiczne.

Podczas stosowania produktu leczniczego Teizeild może wystąpić zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym nieznacznym i przemijającym zwiększeniem stężenia IL-6.

Nie przewiduje się, aby produkt leczniczy Teizeild wchodził w jakiegokolwiek istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem cytochromu P450.

Produkt leczniczy Teizeild może zaburzać odpowiedź immunologiczną na szczepienie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia teplizumabem i przez 30 dni po przyjęciu jego ostatniej dawki. Produkt leczniczy Teizeild nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania teplizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teizeild w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teplizumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dane toksykologiczne z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie teplizumabu do mleka samic myszy w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Teizeild i przez 30 dni po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu teplizumabu na płodność. Nie stwierdzono zmian płodności i sprawności reprodukcyjnej u samic i samców myszy, którym podawano zastępcze przeciwciało przeciwko mysiemu antygenowi CD3 (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Teizeild wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: limfopenia (75%), leukopenia (58%), neutropenia (37%) i wysypka (36%). Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin (0,9%). Inne ciężkie działania niepożądane obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (0,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (0,2%), limfopenię (0,2%), neutropenię (0,2%) i zakażenia (0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące u pacjentów w zbiorczej analizie bezpieczeństwa badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia ¹	Reaktywacja wirusa Epsteina-Barr
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, Trombocytopenia, Leukopenia, Neutropenia, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Eozynofilia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Zespół uwalniania cytokin	Nadwrażliwość ¹	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, Nudności	Biegunka, Ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększone stężenie bilirubiny		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, Świąd	Wysypka plamisto-grudkowa, Wysypka ze świądem, Pokrzywka, Złuszczenie skóry		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, Uczucie zmęczenia	Dreszcze		Ból, Choroba

¹Zgłaszane jako ciężkie – patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

W badaniu TN-10 CRS odnotowano u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.

Łącznie w 7 badaniach klinicznych CRS wystąpił u 6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild. U 14% tych pacjentów CRS był zgłaszany jako ciężki (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild, u których wystąpił CRS, częściej obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Ciężkie zakażenia

W badaniu TN-10 ciężkie zakażenia (zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zakażenie rany) odnotowano u 9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.

Łącznie w 7 badaniach klinicznych ciężkie zakażenia zgłoszono u 3,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild; obejmowały one zapalenie żołądka i jelit, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, ropień, posocznicę i mononukleozę zakaźną.

Limfopenia

W badaniu TN-10 limfopenię odnotowano u 73% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild. Średnia liczby limfocytów osiągnęła najniższą wartość (nadir) w 5. dniu leczenia, a ich regeneracja i powrót do stanu wyjściowego nastąpił do 6. tygodnia (patrz punkt 4.4).

Łącznie w 7 badaniach klinicznych ciężka limfopenia ($< 0,5 \times 10^9$ komórek/l) trwająca 1 tydzień lub dłużej wystąpiła u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild, a u 0,5% pacjentów przerwano leczenie na stałe z powodu limfopenii.

Wysypka i reakcje nadwrażliwości

W badaniu TN-10 zgłaszano reakcje nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego Teizeild. Chorobę posurowiczą obserwowano u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.

Łącznie w 7 badaniach klinicznych z udziałem pacjentów:

- anafilaksję (z niedotlenieniem i skurczem oskrzeli) obserwowano u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Teizeild, którego hospitalizowano.
- obrzęk naczynioruchowy (okołoooczdolowy i twarzowy) obserwowano u 0,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.
- obrzęki obwodowe i uogólnione odnotowano u 1,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.
- wysypkę obserwowano u 36% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild, u 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild wystąpiła ciężka wysypka.
- pokrzywkę odnotowano u 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild.
- reakcje nadwrażliwości odnotowano u 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild. U mniej niż 0,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i trombocytopenia

Łącznie w 7 badaniach klinicznych zmniejszenie stężenia hemoglobiny odnotowano u 23% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild, a trombocytopenię odnotowano u 17% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild; regeneracja krwinek nastąpiła w ciągu od 2 do 4 tygodni leczenia. W badaniach klinicznych u 1,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild przerwano leczenie z powodu stężenia hemoglobiny poniżej 85 g/l (lub zmniejszenia o ponad 20 g/l do wartości mniejszej niż 100 g/l), a u 1% przerwano leczenie produktem leczniczym Teizeild z powodu liczby płytek krwi mniejszej niż $50 \times 10^9/l$.

Zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, zarówno w związku z CRS, jak i u pacjentów bez CRS. Według analizy wyników badań laboratoryjnych u 7,8% pacjentów leczonych produktem Teizeild maksymalna aktywność AlAT przekraczała ponad 3 razy GGN. W przypadku AspAT, u 5,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild maksymalna aktywność AspAT przekraczała ponad 3 razy GGN. W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było przemijające i ustępowało w ciągu 1–2 tygodni po zakończeniu leczenia.

Immunogenność

Obserwowana częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych (ang. Anti-Drug Antibodies, ADA) zależy w dużym stopniu od czułości i swoistości stosowanego testu. Różnice w metodach oznaczania uniemożliwiają miarodajne porównanie częstości występowania przeciwciał

przeciwlekowych w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał przeciwlekowych w innych badaniach.

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów w wieku 8 lat i starszych z cukrzycą typu 1 w stadium 2 (badanie TN-10) (patrz punkt 5.1) u około 57% pacjentów leczonych produktem leczniczym Teizeild pojawiły się w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko teplizumabowi; u 46% tych pacjentów rozwinęły się przeciwciała neutralizujące.

Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków, pozwalających scharakteryzować wpływ ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę lub skuteczność produktu leczniczego Teizeild.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas danych dotyczących immunogenności u dzieci w wieku poniżej 8 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania teplizumabu.

Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Teizeild. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych oraz należy natychmiast podjąć wszelkie niezbędne działania. Decyzje należy podejmować na podstawie oceny klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w cukrzycy, kod ATC: A10XX01

Mechanizm działania

Teplizumab wiąże się z białkiem CD3 (antygenem powierzchniowym obecnym na limfocytach T) i opóźnia postęp choroby u pacjentów z cukrzycą typu 1 w stadium 2. Mechanizm może obejmować częściowy agonizm prowadzący do dezaktywacji autoreaktywnych limfocytów T CD8+ i zmniejszenia niszczenia komórek beta o podłożu immunologicznym. Teplizumabu powoduje zwiększenie odsetka limfocytów T CD8+, z objawami ich wyczerpania we krwi obwodowej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano, że w trakcie leczenia teplizumab wiąże się z cząsteczkami CD3 na powierzchni zarówno limfocytów T CD4+, jak i CD8+, po czym dochodzi do internalizacji kompleksu teplizumab/CD3 z powierzchni limfocytów T. Działanie farmakodynamiczne obejmuje przemijającą limfopenię ze zmniejszeniem liczby krążących limfocytów T z najniższym poziomem (nadirem) w 5. dniu podawania podczas 14-dniowego cyklu leczenia teplizumabem (patrz punkt 4.4). Zależność ekspozycji i odpowiedzi dla teplizumabu oraz przebieg w czasie odpowiedzi

farmakodynamicznej w kontekście bezpieczeństwa stosowania i skuteczności teplizumabu nie została w pełni scharakteryzowana.

Docelowa populacja pacjentów

Teplizumab jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 w stadium 2.

Rozpoznanie cukrzycy typu 1 w stadium 2 potwierdzone na podstawie obecności:

- co najmniej dwóch autoprzeciwciał przeciwko komórkom wysp trzustkowych
- dysglikemii bez jawnej hiperglikemii

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność teplizumabu oceniano w następującym badaniu klinicznym:

Badanie TN-10

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, zależne od zdarzeń, kontrolowane placebo badanie z udziałem 76 pacjentów w wieku od 8 do 49 lat z cukrzycą typu 1 w stadium 2. Cukrzycę typu 1 w stadium 2 zdefiniowano jako spełnienie obu następujących kryteriów:

1. Obecność dwóch lub więcej z następujących autoprzeciwciał przeciwko wyspom trzustki:
 - autoprzeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego 65 (GAD)
 - autoprzeciwciała przeciwko insulinie (IAA)
 - autoprzeciwciała przeciwko antygenowi 2 związanemu z insuliną (IA-2A)
 - autoprzeciwciała przeciwko transporterowi cynku 8 (ZnT8)
 - autoprzeciwciała przeciwko komórkom wyspowym (ICA)
2. Dysglikemia w teście doustnego obciążenia glukozą

W tym badaniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących teplizumab lub placebo raz na dobę we wlewie dożylnym przez 14 dni. Te dwie grupy terapeutyczne były następujące:

- Grupa 1: podawane raz na dobę dawki dożylne 51 mikrogramów/m², 103 mikrogramy/m², 207 mikrogramów/m² i 413 mikrogramów/m² odpowiednio w dniach badania od 0 do 3 oraz 1 dawka 826 mikrogramów/m² w każdym z dni badania od 4 do 13. Całkowita dawka w 14-dniowym cyklu leczenia wynosiła około 9034 mikrogramów/m² powierzchni ciała.
- Grupa 2: wyłącznie placebo podawane dożylnie.

U pacjentów w grupie otrzymującej teplizumab całkowita ekspozycja na lek była porównywalna z całkowitą ekspozycją na lek osiąganą po podaniu zalecanej całkowitej dawki teplizumabu (patrz punkt 4.2). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu był czas od randomizacji do rozpoznania cukrzycy typu 1 w stadium 3.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tym badaniu 45% uczestników stanowiły kobiety, a mediana wieku wynosiła 14 lat (72% uczestników było w wieku < 18 lat). Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat z cukrzycą typu 1 w stadium 2 (Badanie TN-10)¹

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Grupa wiekowa		
≥ 18 lat	34%	19%
< 18 lat	66%	81%

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Kwartyle wiekowe w grupie dzieci i młodzieży		
od 8 do < 11 lat	21%	25%
od 11 do < 14 lat	27%	31%
od 14 do < 18 lat	18%	25%
Glukoza, mg/dl²		
mediana (min., maks.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT, 30 minut, mediana (min., maks.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT, 60 minut, mediana (min., maks.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT, 90 minut, mediana (min., maks.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT, 120 minut, 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		
DR3 i DR4 łącznie	25%	22%
Tylko DR3	23%	25%
Tylko DR4	36%	44%
Ani DR3, ani DR4	11%	9%
Nie analizowano	5%	0
Rodzaj wykrywanych autoprzeciwciał		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Liczba wykrytych autoprzeciwciał (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent To Treat, ITT).

²Dane dotyczące stężenia glukozy to wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) uzyskane z testu doustnego obciążenia glukozą.

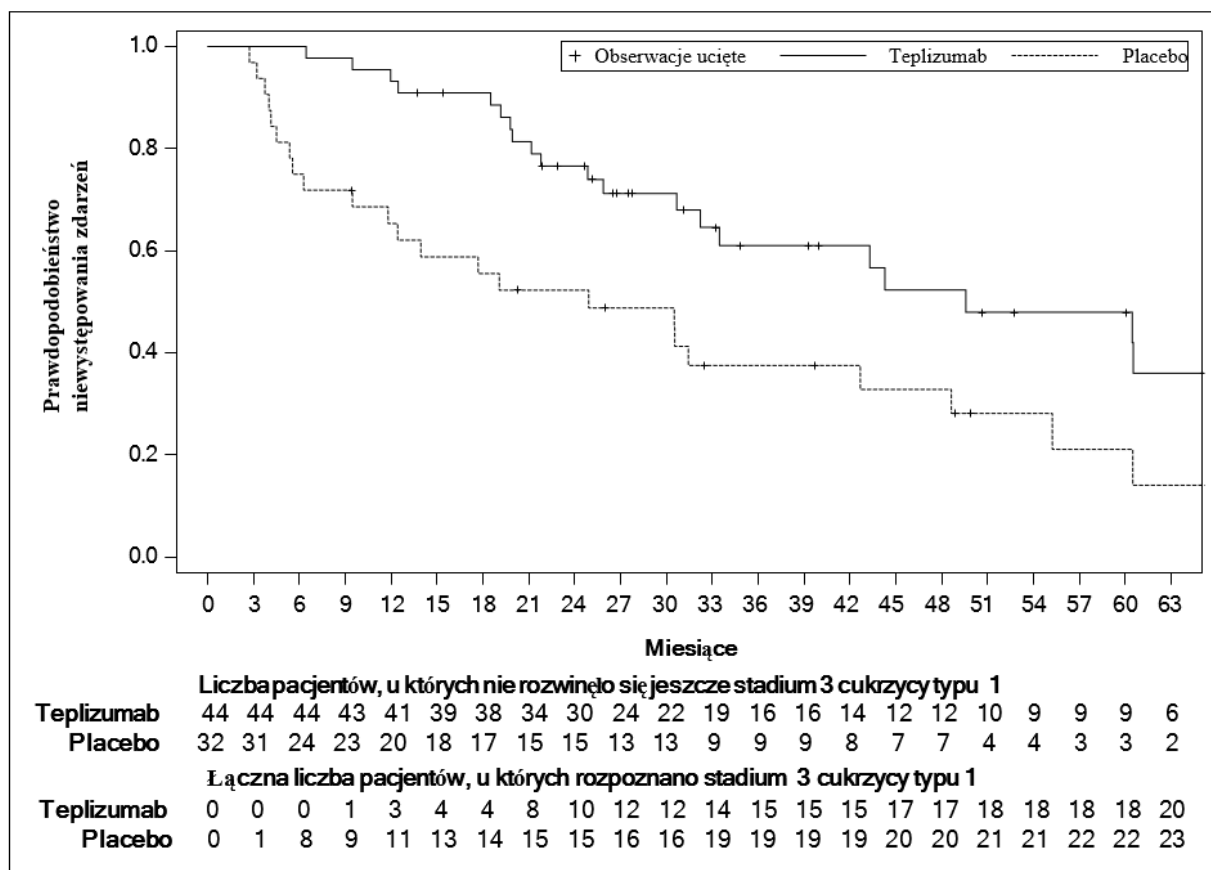
Skróty: HbA1c=hemoglobina A1c, SD=odchylenie standardowe, HLA=ludzki antygen leukocytny, GAD65=autoprzeciwciało przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego 65 (GAD), IAA=autoprzeciwciało przeciwko insulinie, IA-2A=autoprzeciwciało przeciwko antygenowi 2 związanemu z insulinomą, ZnT8=autoprzeciwciało przeciwko transporterowi cynku 8, ICA=autoprzeciwciało przeciwko komórkom wyspowym.

Wyniki dotyczące skuteczności

W badaniu TN-10 cukrzycę typu 1 w stadium 3 rozpoznano u 20 (45%) pacjentów leczonych teplizumabem i u 23 (72%) pacjentów otrzymujących placebo. Model hazardów proporcjonalnych Coxa, z uwzględnieniem stratyfikacji według wieku oraz wyniku testu doustnego obciążenia glukozą podczas randomizacji, wykazał, że mediana czasu od randomizacji do rozpoznania cukrzycy typu 1 w stadium 3 wynosiła 50 miesięcy w grupie otrzymującej teplizumab i 25 miesięcy w grupie placebo, co odpowiada różnicy 25 miesięcy. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 51 miesięcy, leczenie teplizumabem prowadziło do istotnego statystycznie opóźnienia rozwoju stadium 3 cukrzycy typu 1, współczynnik hazardu wynosił 0,41 (95% CI: 0,22–0,78; p=0,0066) (Rycina 1).

Badania TN-10 nie zostało zaprojektowane w celu oceny różnic w skuteczności między podgrupami w zależności od cech demograficznych lub wyjściowych cech choroby.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera czasu od rozpoznania cukrzycy typu 1 w stadium 3 u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z cukrzycą typu 1 w stadium 2 w podziale według grup terapeutycznych (Badanie TN-10)¹



¹Populacja ITT

Populacja dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Teizeild zawierającego teplizumab, w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce cukrzycy typu 1 w stadium 3, w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (PIP, ang. Paediatric Investigation Plan) EMEA-000524-PIP02-24 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przewiduje się osiągnięcia stężenia stanu stacjonarnego teplizumabu w trakcie 14-dniowego cyklu leczenia.

Wchłanianie

Brak informacji na temat wchłaniania, ponieważ teplizumab jest podawany dożylnie.

Dystrybucja

Nie przeprowadzono badań dotyczących wiązania z białkami, ponieważ teplizumab jest przeciwciałem monoklonalnym.

Metabolizm

Przypuszcza się, że teplizumab jest metabolizowany do niewielkich peptydów, za pośrednictwem szlaków katabolicznych.

Eliminacja

Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji teplizumabu wynosi około 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki teplizumabu zależnych od wieku (w zakresie od 8 do 35 lat).

Płeć

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki teplizumabu zależnych od płci.

Rasa

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki teplizumabu w różnych grupach rasowych (rasa biała, rasa żółta).

Masa ciała

Dawkowanie w przeliczeniu na powierzchnię ciała powoduje normalizację ekspozycji na teplizumab u pacjentów z różną masą ciała.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających farmakokinetykę teplizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających farmakokinetykę teplizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących farmakokinetyki teplizumabu u dzieci w wieku poniżej 8 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań w celu oceny potencjalnego działania genotoksycznego, w tym mutagennego, teplizumabu. Nie przewiduje się, aby teplizumab jako przeciwciało oddziaływał bezpośrednio na DNA. Nie przeprowadzono długotrwałych badań w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego teplizumabu. Na podstawie oceny wagi dowodów naukowych i sugerowany sposób działania leku, polegający na długotrwałej immunomodulacji, nie można całkowicie wykluczyć bardzo niskiego potencjalnego ryzyka rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na rozwój i reprodukcję

Badania niekliniczne przeprowadzone na myszach z użyciem zastępczego przeciwciała przeciwko mysiemu antygenowi CD3 wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na przebieg ciąży i rozwój zarodka/płodów.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy u ciężarnych myszy, którym wstrzykiwano podskórnie dawki 0; 0,03; 0,3 lub 20 mg/kg mc. w 6., 10. i 14. dniu ciąży, w grupie otrzymującej dawkę 20 mg/kg mc. obserwowano zwiększoną utratę poimplantacyjną z równoczesnym działaniem toksycznym na organizm matki.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy na ciężarnych myszach, którym podawano dawki 0; 0,3; 3 lub 20 mg/kg mc. co 3 dni od 6. dnia ciąży do 19. dnia laktacji, nie obserwowano działania toksycznego na matki ani zwiększonej częstości utraty poimplantacyjnej. U potomstwa samic otrzymujących dawkę 20 mg/kg mc. w 35. i 84. dniu po urodzeniu zaobserwowano zmniejszenie populacji limfocytów T i zwiększenie liczby limfocytów B oraz zmniejszenie adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej na hemocyjaninę ślimaka przewiertkowego (ang. Keyhole Limpet Hemocyanin, KLH). Przeciwciała zastępcze było obecne w surowicy potomstwa w ilości mniejszej niż 1,5% stężenia w surowicy matki po podaniu dużej dawki. U potomstwa matek po dawce 20 mg/kg mc. zaobserwowano trend w kierunku zmniejszenia płodności.

Nie stwierdzono zmian płodności i sprawności reprodukcyjnej u samic i samców myszy, którym podawano drogą podskórną zastępcze przeciwciała przeciwko mysiemu antygenowi CD3 w dawkach do 20 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan dwuzasadowy
Sodu fosforan jednozasadowy
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produktu leczniczego Teizeild nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi poprzez ten sam zestaw infuzyjny.

Materiały niezgodne

- Worki do infuzji dożylnych z kopolimeru etylenu i propylenu (EPC) oraz polipropylenu (PP)
- Zestawy infuzyjne zabezpieczone przed światłem
- W przypadku dawki produktu leczniczego Teizeild < 68 mikrogramów: polietylen (PE) oraz mieszanina poliolefiny (PO).
- W przypadku dawki produktu leczniczego Teizeild < 240 mikrogramów: worki z etylenu-octanu winylu (EVA).
- Szklane fiolki lub strzykawki szklane do przygotowania ostatecznego rozcieńczenia i infuzji.

Ten produkt leczniczy należy przygotować i podawać zgodnie z instrukcjami zawartymi w punktach 4.2 i 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata

Po rozcieńczeniu

Worki do infuzji dożylnych

Wykazano chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność przez 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Infuzje z użyciem pompy strzykawkowej

Wykazano chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność przez 12 godzin w warunkach chłodniczych (od 2°C do 8°C), a następnie nie dłużej niż 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 12 godzin w warunkach chłodniczych (od 2°C do 8°C), a następnie 6 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pozycji pionowej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Teizeild jest dostarczany w postaci:

2 ml koncentratu zawierającego 2 mg teplizumabu w fiolce o pojemności 2 ml ze szkła borokrzemowego typu 1 z korkiem z gumy butylowej i z aluminiowym uszczelnieniem z niebieskim, polipropylenowym, zdejmowanym wieczkiem. Wielkości opakowań: 1, 10 lub 14 fiolek.

0,5 ml koncentratu zawierającego 0,5 mg teplizumabu w fiolce o pojemności 2 ml ze szkła borokrzemowego typu 1 z korkiem z gumy butylowej i z aluminiowym uszczelnieniem z pomarańczowym, polipropylenowym, zdejmowanym wieczkiem. Wielkość opakowania: 1 fiołka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie do podania dożylnego

- Produkt leczniczy Teizeild należy rozcieńczyć przed użyciem. Wymaga to dwuetapowego procesu rozcieńczania.
- Przygotowując produkt do rozcieńczenia, należy uważnie obejrzeć fiolkę (fiolki) przed użyciem (roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny). Nie należy stosować roztworu, jeśli są w nim widoczne cząstki stałe lub zabarwienie.
- Przygotowanie produktu musi być przeprowadzone zgodnie z zasadami aseptyki. Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Infuzję należy rozpocząć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór do infuzji nie został użyty natychmiast po rozcieńczeniu można go przechować (patrz punkt 6.3).

Obliczanie dawki:

- Przed leczeniem należy obliczyć powierzchnię ciała pacjenta (np. wg wzoru Mostellera).

- Na podstawie powierzchni ciała pacjenta należy obliczyć dawkę, biorąc pod uwagę dzień leczenia (patrz punkt 4.2).

$$\text{Dawka (x } \mu\text{g)} = \text{dawka dobową} \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{pow. ciała (m}^2\text{)}$$

- Na podstawie powierzchni ciała pacjenta i obliczonej dawki należy określić fiolkę (fiolki) przeznaczoną (przeznaczone) do użycia.

Etap 1: Wstępne rozcieńczenie (1:10)

- Przed przygotowaniem rozcieńczenia należy sprawdzić etykietę na fiolce.

Jeśli stosowana jest fiołka zawierająca 2 mg/2 ml:

- Przygotować 18 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w:
 - o jałowej szklanej fiolce
 - lub
 - o jałowym worku infuzyjnym z polichlorku winylu (PVC) zawierającym ftalan di-(2-etyloheksylu) (DEHP) o pojemności ≤ 50 ml
 - lub
 - o jałowej strzykawce (z polipropylenu (PP), poliwęglanu (PC) lub szklanej)

Jeśli stosowana jest fiołka zawierająca 0,5 mg/0,5 ml:

- Przygotować 4,5 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w:
 - o jałowej szklanej fiolce
 - lub
 - o jałowym worku infuzyjnym z PVC zawierającym DEHP o pojemności ≤ 25 ml
 - lub
 - o jałowej strzykawce (PP, PC lub szklanej)

- Zdjąć nasadkę z fiolki – jest to moment rozpoczęcia przygotowania (patrz punkt 6.3).

W zależności od wymaganej dawki ustalonej w przeliczeniu na powierzchnię ciała może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego Teizeild.

W takich przypadkach, aby mieć pewność, że w jednym (1) worku infuzyjnym lub w jednej (1) strzykawce będzie zawarta pełna dawka na każdą dobę:

- o należy przygotować oddzielne roztwory do rozcieńczeń wstępnych dla każdej fiolki
- o dodać łączną objętość odpowiadającą obliczonej dawce do pojedynczego worka infuzyjnego lub pojedynczej strzykawki

Jeśli stosowana jest fiołka zawierająca 2 mg/2 ml:

- Z fiolki należy pobrać 2 ml produktu leczniczego Teizeild i powoli dodawać do 18 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie wymieszać, powoli obracając fiolkę lub kołysząc worek infuzyjny lub strzykawkę. Otrzymany rozcieńczony roztwór o objętości 20 ml zawiera 100 mikrogramów (μg)/ml teplizumabu.

Jeśli stosowana jest fiołka zawierająca 0,5 mg/0,5 ml:

- Z fiolki należy pobrać 0,5 ml produktu leczniczego Teizeild i powoli dodawać do 4,5 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie wymieszać, powoli obracając fiolkę lub kołysząc worek infuzyjny lub strzykawkę. Otrzymany rozcieńczony roztwór o objętości 5 ml zawiera 100 mikrogramów (μg)/ml teplizumabu.

Dla obydwu prezentacji:

- Należy obliczyć objętość roztworu produktu leczniczego Teizeild o stężeniu 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (przygotowanego w Etapie 1), który należy dodatkowo rozcieńczyć w Etapie 2.

$$\text{Objętość wstępnego rozcieńczenia, 1:10 (ml)} = \frac{\text{dawka (x } \mu\text{g)}}{100}$$

Etap 2: Ostateczne rozcieńczenie

Istnieją dwie różne metody podania dożylnego roztworu po ostatecznym rozcieńczeniu: infuzja z użyciem worka infuzyjnego lub pompy strzykawkowej. Należy wykonać odpowiednie obliczenia w zależności od wybranej metody.

- Metoda 1: Worek infuzyjny do podania dożylnego:
 - Za pomocą strzykawki o odpowiedniej pojemności należy pobrać objętość odpowiadającą obliczonej dawce na dany dzień z rozcieńzonego roztworu o stężeniu 100 mikrogramów/ml (patrz Etap 1: Wstępne rozcieńczenie (1:10)).
 - Zawartość strzykawki należy powoli dodać do worka infuzyjnego wykonanego z PVC zawierającego DEHP z 25 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie kołysać workiem infuzyjnym, aby zapewnić dokładniejsze wymieszanie roztworu. Nie wstrząsać.
 - Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 30 minut. Szybkość podania może zostać zmniejszona w zależności od tolerancji pacjenta.
- Metoda 2: Strzykawka (PP lub PC) do infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej [zakres stężeń: od 15 mikrogramów/ml do 60 mikrogramów/ml o maksymalnej objętości infuzji 60 ml]:
 - Należy obliczyć maksymalną objętość możliwą do podania dla obliczonej dawki (na podstawie dnia leczenia, dawki i powierzchni ciała pacjenta), przyjmując, że minimalne stężenie roztworu infuzyjnego wynosi 15 $\mu\text{g/ml}$.

$$\text{Objętość}_{\text{infuzji}} (\text{ml}) = \frac{\text{dawka (x } \mu\text{g)}}{\text{minimalne stężenie roztworu infuzyjnego 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- Należy obliczyć objętość roztworu soli fizjologicznej, którą należy dodać do strzykawki infuzyjnej:
 - a) Jeśli obliczona maksymalna objętość do podania wynosi ≤ 60 ml:

$$\text{Objętość}_{\text{roztworu soli fizj.}} (\text{ml}) = \text{Objętość}_{\text{infuzji}} (\text{ml}) - \text{Objętość}_{\text{wstępne rozcieńczenie, 1:10}} (\text{ml})$$
 - b) Jeśli obliczona maksymalna objętość do podania przekracza 60 ml – maksymalna objętość roztworu infuzyjnego jest ograniczona do 60 ml.

$$\text{Objętość}_{\text{roztworu soli fizj.}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Objętość}_{\text{wstępne rozcieńczenie, 1:10}} (\text{ml})$$

- Należy odmierzyć odpowiednią objętość roztworu soli fizjologicznej i przenieść ją do strzykawki infuzyjnej.
- Za pomocą strzykawki o odpowiedniej pojemności należy pobrać obliczoną powyżej objętość rozcieńzonego roztworu produktu leczniczego Teizeild (patrz Objętość wstępnego rozcieńczenia, 1:10) i dodać ją do strzykawki infuzyjnej.
- Aby zapewnić odpowiednie wymieszanie roztworu należy delikatnie kołysać strzykawką infuzyjną. Nie wstrząsać.
- Podłączyć strzykawkę infuzyjną do pompy strzykawkowej. Pompa strzykawkowa powinna umożliwiać podawanie dawek z szybkością co najmniej 1 ml na godzinę.

- Infuzję należy podawać za pomocą pompy strzykawkowej – **nie wolno ręcznie popychać tłoka strzykawki**. Należy obliczyć szybkość podawania infuzji (tak aby podanie zajęło co najmniej 30 minut). Maksymalna szybkość infuzji powinna wynosić 2 ml/min (maksymalnie 120 ml/godzinę). Rzeczywista szybkość będzie się różnić w zależności od objętości infuzji, jak pokazano poniżej.

$$\text{Szybkość infuzji (ml/minutę)} = \frac{\text{Objętość}_{\text{infuzji}}(\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$

- Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 30 minut. Szybkość podania może zostać zmniejszona w zależności od tolerancji pacjenta.

Usuwanie

Niewykorzystaną pozostałość rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Teizeild znajdującą się w worku infuzyjnym z PVC zawierającym DEHP, strzykawce lub jałowej szklanej fiolce należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2026 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/EC i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Teizeild do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu edukacyjnego, w tym sposób komunikacji, zasady dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu przekazywanie informacji na temat ryzyka związanego ze stosowaniem leku Teizeild oraz sposobów radzenia sobie z nimi.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Teizeild znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego oraz wszyscy pacjenci (lub) ich opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać i stosować ten produkt leczniczy, będą mieli dostęp (lub) otrzymają następujące narzędzia edukacyjne/porady dotyczące bezpieczeństwa, które mają być dystrybuowane przez odpowiednie jednostki:

- Przewodnik o minimalizacji ryzyka dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej: „Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej”
- Przewodnik o minimalizacji ryzyka dla pacjentów: „Przewodnik dla pacjenta”

Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Celem przewodnika jest zapewnienie (w chwili przepisywania i rozpoczynania leczenia teplizumabem) rozmowy między lekarzem przepisującym produkt leczniczy/prowadzącym leczenie a pacjentem lub jego przedstawicielem prawnym, obejmującej szczegółowe informacje i ważne zalecenia związane z leczeniem teplizumabem. Dotyczą one następujących kwestii związanych z bezpieczeństwem:

- zespół uwalniania cytokin,
- limfopenia,
- ciężkie zakażenia.

Przewodnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej obejmuje następujące kluczowe elementy:

- informacje dotyczące konieczności stosowania premedykacji u pacjentów oraz monitorowania morfologii krwi pełnej i aktywności enzymów wątrobowych przed leczeniem, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu,
- zalecenia dotyczące szczepień przed leczeniem lub po jego zakończeniu.

Przewodnik dla pacjenta

Celem przewodnika jest poinformowanie pacjentów leczonych teplizumabem i ich przedstawiciela prawnego o ryzykach związanych ze stosowaniem teplizumabu oraz edukowanie ich z rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te ryzyka.

Fachowy personel medyczny przekaze pacjentowi/przedstawicielowi prawnemu przewodnik dla pacjenta (który pacjent powinien zachować i móc udostępnić innym osobom z fachowego personelu medycznego zaangażowanym w jego leczenie) w chwili rozpoczęcia leczenia. Fachowy personel medyczny może pobrać ten przewodnik dla pacjenta w krajach, w których

jest dostępny. Przewodnik dla pacjentów pomaga pacjentowi zidentyfikować następujące kwestie związane z bezpieczeństwem:

- zespół uwalniania cytokin,
- limfopenia,
- ciężkie zakażenia.

Przewodnik dla pacjentów obejmuje następujące kluczowe elementy:

- informacje mające na celu poinformowanie pacjenta o objawach podmiotowych/przedmiotowych, które mogą wskazywać na takie ryzyka, oraz o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza lub pielęgniarki w przypadku ich wystąpienia,
- wskazówki dotyczące szczepień przed rozpoczęciem leczenia lub po jego zakończeniu,
- zalecenie dla pacjenta/przedstawiciela prawnego dotyczące dokładnego zapoznania się z treścią ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teizeild 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
teplizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2 mg teplizumabu w 2 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu fosforan dwuzasadowy, sodu fosforan jednozasadowy, polisorbat 80 (E 433), sodu chlorek, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka, 2 mg/2 ml
10 fiolek, 2 mg/2 ml
14 fiolek, 2 mg/2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
[Kod QR do dołączenia]
teizeild.info.sanofi

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1998/001 1 fiołka

EU/1/25/1998/002 10 fiolek

EU/1/25/1998/003 14 fiolek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Teizeild 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
teplizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 0,5 mg teplizumabu w 0,5 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu fosforan dwuzasadowy, sodu fosforan jednozasadowy, polisorbit 80 (E 433), sodu chlorek, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka, 0,5 mg/0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
[Kod QR do dołączenia]
teizeild.info.sanofi

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1998/004 1 fiolka

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat jałowy
teplizumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mg/2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat jałowy
teplizumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 mg/0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Teizeild 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji teplizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Teizeild i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teizeild
3. Jak stosować lek Teizeild
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Teizeild
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Teizeild i w jakim celu się go stosuje

Lek Teizeild zawiera substancję czynną teplizumab. Teplizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka, które zostało zaprojektowane do rozpoznawania substancji docelowych i wiązania się z nimi.

Lek Teizeild jest stosowany u dorosłych i dzieci w wieku 8 lat i starszych z cukrzycą typu 1 w stadium 2 (T1D). Celem stosowania leku jest opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 1 w stadium 3 u tych pacjentów.

Cukrzyca typu 1 (T1D) jest chorobą autoimmunologiczną występującą, gdy własny układ odpornościowy (naturalny system obronny organizmu) błędnie atakuje komórki trzustki (zwane komórkami beta), które wytwarzają insulinę (hormon kontrolujący ilość glukozy (cukru) we krwi). Z czasem prowadzi to do całkowitego braku insuliny w organizmie.

Cukrzyca typu 1 rozwija się w trzech stadiach. W stadium 1 T1D stężenie cukru we krwi jest prawidłowe i nie występują żadne objawy. W stadium 2 T1D stężenie cukru we krwi zaczyna się zwiększać i staje się nieprawidłowe. W stadium 3 T1D organizm nie jest w stanie samodzielnie wyprodukować wystarczającej ilości insuliny do wyrównywania stężenia cukru we krwi i konieczne jest leczenie insuliną, aby opanować chorobę.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Teizeild lekarz potwierdzi, że u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 w stadium 2, upewniając się, że pacjent ma dodatni wynik oznaczenia dwóch lub większej liczby autoprzeciwciał (rodzaj białka wytwarzanego przez układ odpornościowy, którego obecność wskazuje na autoimmunologiczne niszczenie komórek beta w trzustce) i u pacjenta występuje zaburzenie glikemii bez utrzymującego się wysokiego stężenia cukru we krwi (jawnej hiperglikemii).

Substancja czynna leku Teizeild, teplizumab, wiąże się z cząsteczką aktywującą na powierzchni limfocytów T (rodzaj białych krwinek) zwaną CD3. W wyniku wiązania się z CD3 teplizumab

dezaktywuje limfocyty T, które atakują i niszczą komórki beta, co pomaga zachować funkcję komórek beta i spowalnia postęp cukrzycy typu 1.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Teizeild lub leczenia lekiem Teizeild należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teizeild

Kiedy nie stosować leku Teizeild:

- jeśli pacjent ma uczulenie na teplizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Teizeild należy omówić wszelkie problemy zdrowotne z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, w tym, jeśli:

- występuje ciężkie zakażenie – lub zakażenie, które nie ustępuje lub stale nawraca.
- pacjent niedawno był szczepiony lub planuje szczepienie. Lek Teizeild może wpływać na działanie szczepionki. Przed szczepieniem należy poinformować lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę o leczeniu lekiem Teizeild. W zależności od rodzaju szczepionki lekarz poinformuje pacjenta, kiedy można bezpiecznie przyjąć daną szczepionkę przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia lekiem Teizeild.

Po podaniu leku Teizeild

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych objawów:

- Gorączka, nudności, uczucie zmęczenia, ból głowy, ból mięśni (mialgia), ból stawów (artralgia) lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi, które mogą być objawami ciężkiego stanu znanego jako zespół uwalniania cytokin (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane");
- Gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, powiększenie węzłów chłonnych lub bolesność, ciepły w dotyku, obrzęknięty guzek (ropień). Mogą to być objawy zakażenia (patrz punkt 4 "Możliwe działania niepożądane");
- Pokrzywka, wysypka, ból lub obrzęk stawów, świąd, zawroty głowy, świszczący oddech, trudności z oddychaniem lub obrzęk języka i warg. Mogą to być objawy reakcji alergicznej (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Lek Teizeild może zmniejszać liczbę limfocytów, rodzaju białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Lekarz zleci wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby i morfologii krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Teizeild.

Przewodnik dla pacjenta

Lekarz przekaze pacjentowi „Poradnik dla pacjenta”, który zawiera informacje na temat możliwych działań niepożądanych, ich objawów oraz instrukcje postępowania w przypadku ich wystąpienia. Należy go uważnie przeczytać i zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Teizeild u dzieci w wieku poniżej 8 lat.

Lek Teizeild a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. Lek Teizeild może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

- Nie zaleca się stosowania leku Teizeild w ciąży oraz u kobiet, które mogą mieć dzieci i które nie stosują antykoncepcji (kontroli urodzeń).

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Nie wiadomo, czy lek Teizeild przenika do mleka kobiet karmiących piersią i czy może zaszkodzić dziecku.

- Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia lekiem Teizeild i przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Teizeild wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn przed omówieniem tego z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Lek Teizeild zawiera sód i polisorbát 80

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej fiołce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera 0,10 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 2 ml oraz 0,025 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 0,5 ml, co odpowiada stężeniu 0,05 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek alergię.

3. Jak stosować lek Teizeild

Lek Teizeild powinien być podawany przez fachowy personel medyczny mający dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu leczenia potencjalnych ciężkich działań niepożądanych. Lek Teizeild podaje się we wlewie (kroplówce) dożylnym (dożylnie (iv.)).

Lekarz określi dawkę leku Teizeild w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta, która jest miarą całkowitej powierzchni jego skóry.

Jak często stosować lek Teizeild

Pacjent będzie otrzymywał infuzję raz na dobę przez 14 dni. Każda infuzja będzie trwała co najmniej 30 minut.

W pierwszych 5 dniach leczenia lekarz lub pielęgniarka będą podawać doustnie inne leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Do tych leków należą:

- ibuprofen lub naproksen – lub inne leki przeciwgorączkowe, takie jak paracetamol,
- lek przeciwhistaminowy – stosowany w leczeniu alergii,
- lek przeciwwymiotny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Teizeild

W razie podania pacjentowi zbyt dużej dawki leku Teizeild lekarz wdroży odpowiednie leczenie i będzie monitorować wystąpienie wszelkich działań niepożądanych.

Pominięcie zastosowania leku Teizeild

W przypadku pominięcia zaplanowanej infuzji lekarz lub pielęgniarka będą kontynuować leczenie w następnym wyznaczonym dniu. Pacjentowi nie zostaną podane dwie infuzje tego samego dnia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia lekiem Teizeild i po jego zakończeniu lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują ciężkie lub inne działania niepożądane, w razie potrzeby wdrożą odpowiednie leczenie.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju krwinek białych) oznaczone w badaniach krwi.

- Może się to zdarzyć po przyjęciu pierwszej dawki.
- Może to zmniejszać skuteczność zwalczania zakażeń przez organizm.
- Dłuższe i cięższe zmniejszenie liczby limfocytów może zwiększać podatność na zakażenia (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teizeild”).
- Liczba limfocytów powinna zacząć wracać do normy po podaniu piątej dawki leku Teizeild.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Zespół uwalniania cytokin (ang. Cytokine Release Syndrome, CRS)

Objawy mogą pojawić się w ciągu pierwszych 5 dni leczenia i mogą obejmować:

- gorączkę
- uczucie zmęczenia
- bóle mięśni i stawów
- nudności
- ból głowy
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny (produktu rozpadu krwinek czerwonych) we krwi.

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zakażenia, z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, powiększenie węzłów chłonnych lub bolesność, ciepły w dotyku, obrzęknięty guzek (ropień).
- Nadwrażliwość, z takimi objawami, jak pokrzywka, wysypka, ból lub obrzęk stawów, świąd, zawroty głowy, świszczący oddech, trudności z oddychaniem lub obrzęk języka i warg.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zmniejszenie liczby płytek krwi – składników krwi pomagających w jej krzepnięciu (trombocytopenia)
- Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) – typu krwinek białych (neutropenia)
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia)
- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka w krwinkach czerwonych, które przenosi tlen w organizmie)

- Ból głowy
- Wymioty
- Nudności
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- Wysypka
- Świąd (swędzenie)
- Gorączka
- Uczucie zmęczenia (zmęczenie)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zwiększona liczba granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów) – typu krwinek białych (eozynofilia)
- Biegunka
- Ból brzucha
- Zwiększenie stężenia bilirubiny
- Świąd skóry
- Czerwone, swędzące, uniesione bąble (pokrzywka)
- Złuszczenie skóry
- Dreszcze

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reaktywacja mononukleozy (wirus Epsteina-Barr)
- Ból
- Choroba

Lekarz lub pielęgniarka mogą wstrzymać lub przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia czynności wątroby lub ciężkie zakażenie, albo jeśli wyniki badań morfologii krwi będą się utrzymywały na zbyt niskim poziomie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Teizeild

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i właściwe usunięcie niewykorzystanego produktu. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać fiolek.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pozycji pionowej.

Po rozcieńczeniu

Worki do infuzji dożylniej

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Infuzje z użyciem pompy strzykawkowej

Wykazano chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność przez 12 godzin w warunkach chłodniczych (od 2°C do 8°C), a następnie nie dłużej niż 6 godzin w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 12 godzin w warunkach chłodniczych (od 2°C do 8°C), a następnie 6 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Teizeild

- Substancją czynną leku jest teplizumab.
- Jedna fiolka zawiera 2 mg lub 0,5 mg teplizumabu.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: sodu fosforan dwuzasadowy, sodu fosforan jednozasadowy, polisorbat 80 (E 433), sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Teizeild zawiera sól i polisorbat 80”).

Jak wygląda lek Teizeild i co zawiera opakowanie

Lek Teizeild jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce (1 mg/ml). Jest to przejrzysty, bezbarwny roztwór. Lek Teizeild jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym 1, 10 lub 14 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie do podania dożylnego

- Produkt leczniczy Teizeild należy rozcieńczyć przed użyciem. Wymaga to dwuetapowego procesu rozcieńczania.
- Przygotowując produkt do rozcieńczenia, należy uważnie obejrzeć fiolkę (fiolki) przed użyciem (roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny). Nie należy stosować roztworu, jeśli są w nim widoczne cząstki stałe lub zabarwienie.
- Przygotowanie produktu musi być przeprowadzone zgodnie z zasadami aseptyki. Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Infuzję należy rozpocząć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór do infuzji nie został użyty natychmiast po rozcieńczeniu można go przechować (patrz ulotka dla pacjenta, punkt „Jak przechowywać lek Teizeild”).

Obliczanie dawki:

- Przed leczeniem należy obliczyć powierzchnię ciała pacjenta (np. wg wzoru Mostellera).
- Na podstawie powierzchni ciała pacjenta należy obliczyć dawkę, biorąc pod uwagę dzień leczenia (patrz punkt 4.2).

$$\text{Dawka (x } \mu\text{g)} = \text{dawka dobową} \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{pow. ciała (m}^2\text{)}$$

- Na podstawie powierzchni ciała pacjenta i obliczonej dawki należy określić fiolkę (fiolki) przeznaczoną (przeznaczone) do użycia.

Etap 1: Wstępne rozcieńczenie (1:10)

- Przed przygotowaniem rozcieńczenia należy sprawdzić etykietę na fiolce.

Jeśli stosowana jest fiolka zawierająca 2 mg/2 ml:

- Przygotować 18 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w:
 - jałowej szklanej fiolce
lub
 - jałowym worku infuzyjnym z polichlorku winylu (PVC) zawierającym ftalan di-(2-etyloheksylu) (DEHP) o pojemności ≤ 50 ml
lub
 - jałowej strzykawce (z polipropylenu (PP), poliwęglanu (PC) lub szklanej)

Jeśli stosowana jest fiolka zawierająca 0,5 mg/0,5 ml:

- Przygotować 4,5 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w:
 - jałowej szklanej fiolce
lub
 - jałowym worku infuzyjnym z PVC zawierającym DEHP o pojemności ≤ 25 ml
lub
 - jałowej strzykawce (PP, PC lub szklanej)
- Zdjąć nasadkę z fiolki – jest to moment rozpoczęcia przygotowania.

W zależności od wymaganej dawki ustalonej w przeliczeniu na powierzchnię ciała może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego Teizeild.

W takich przypadkach, aby mieć pewność, że w jednym (1) worku infuzyjnym lub w jednej (1) strzykawce będzie zawarta pełna dawka na każdą dobę:

- należy przygotować oddzielne roztwory do rozcieńczeń wstępnych dla każdej fiolki
- dodać łączną objętość odpowiadającą obliczonej dawce do pojedynczego worka infuzyjnego lub pojedynczej strzykawki

Jeśli stosowana jest fiolka zawierająca 2 mg/2 ml:

- Z fiolki należy pobrać 2 ml produktu leczniczego Teizeild i powoli dodawać do 18 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie wymieszać, powoli obracając fiolkę lub kołysząc worek infuzyjny lub strzykawkę. Otrzymany rozcieńczony roztwór o objętości 20 ml zawiera 100 mikrogramów (μg)/ml teplizumabu.

Jeśli stosowana jest fiolka zawierająca 0,5 mg/0,5 ml:

- Z fiolki należy pobrać 0,5 ml produktu leczniczego Teizeild i powoli dodawać do 4,5 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie wymieszać, powoli obracając fiolkę lub kołysząc worek infuzyjny lub strzykawkę. Otrzymany rozcieńczony roztwór o objętości 5 ml zawiera 100 mikrogramów (μg)/ml teplizumabu.

Dla obydwu prezentacji:

- Należy obliczyć objętość roztworu leku Teizeild o stężeniu 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (przygotowanego w Etapie 1), który należy dodatkowo rozcieńczyć w Etapie 2.

$$\text{Objętość wstępnego rozcieńczenia, 1: 10 (ml)} = \frac{\text{dawka (x } \mu\text{g})}{100}$$

Etap 2: Ostateczne rozcieńczenie

Istnieją dwie różne metody podania dożylnego roztworu po ostatecznym rozcieńczeniu: infuzja z użyciem worka infuzyjnego lub pompy strzykawkowej. Należy wykonać odpowiednie obliczenia w zależności od wybranej metody.

- Metoda 1: Worek infuzyjny do podania dożylnego:
 - Za pomocą strzykawki o odpowiedniej pojemności należy pobrać objętość odpowiadającą obliczonej dawce na dany dzień z rozcieńzonego roztworu o stężeniu 100 mikrogramów/ml (patrz Etap 1: Wstępne rozcieńczenie (1:10)).

- Zawartość strzykawki należy powoli dodać do worka infuzyjnego wykonanego z PVC zawierającego DEHP z 25 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie kołysać workiem infuzyjnym, aby zapewnić dokładniejsze wymieszanie roztworu. Nie wstrząsać.
- Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 30 minut. Szybkość podania może zostać zmniejszona w zależności od tolerancji pacjenta.
- Metoda 2: Strzykawka (PP lub PC) do infuzji dożylniej za pomocą pompy strzykawkowej [zakres stężeń: od 15 mikrogramów/ml do 60 mikrogramów/ml o maksymalnej objętości infuzji 60 ml]:

- Należy obliczyć maksymalną objętość możliwą do podania dla obliczonej dawki (na podstawie dnia leczenia, dawki i powierzchni ciała pacjenta), przyjmując, że minimalne stężenie roztworu infuzyjnego wynosi 15 µg/ml.

$$\text{Objętość}_{\text{infuzji}}(\text{ml}) = \frac{\text{dawka (x } \mu\text{g)}}{\text{minimalne stężenie roztworu infuzyjnego 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- Należy obliczyć objętość roztworu soli fizjologicznej, którą należy dodać do strzykawki infuzyjnej:

- a) Jeśli obliczona maksymalna objętość do podania wynosi ≤ 60 ml:

$$\text{Objętość}_{\text{roztworu soli fizj.}}(\text{ml}) = \text{Objętość}_{\text{infuzji}}(\text{ml}) - \text{Objętość}_{\text{wstępne rozcieńczenie, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Jeśli obliczona maksymalna objętość do podania przekracza 60 ml – maksymalna objętość roztworu infuzyjnego jest ograniczona do 60 ml.

$$\text{Objętość}_{\text{roztworu soli fizj.}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Objętość}_{\text{wstępne rozcieńczenie, 1:10}}(\text{ml})$$

- Należy odmierzyć odpowiednią objętość roztworu soli fizjologicznej i przenieść ją do strzykawki infuzyjnej.
- Za pomocą strzykawki o odpowiedniej pojemności należy pobrać obliczoną powyżej objętość rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Teizeild (patrz Objętość wstępnego rozcieńczenia, 1:10) i dodać ją do strzykawki infuzyjnej.
- Aby zapewnić odpowiednie wymieszanie roztworu należy delikatnie kołysać strzykawką infuzyjną. Nie wstrząsać.
- Podłączyć strzykawkę infuzyjną do pompy strzykawkowej. Pompa strzykawkowa powinna umożliwiać podawanie dawek z szybkością co najmniej 1 ml na godzinę.
- Infuzję należy podawać za pomocą pompy strzykawkowej – **nie wolno ręcznie popychać tłoka strzykawki**. Należy obliczyć szybkość podawania infuzji (tak aby podanie zajęło co najmniej 30 minut). Maksymalna szybkość infuzji powinna wynosić 2 ml/min (maksymalnie 120 ml/godzinę). Rzeczywista szybkość będzie się różnić w zależności od objętości infuzji, jak pokazano poniżej.

$$\text{Szybkość infuzji (ml/minutę)} = \frac{\text{Objętość}_{\text{infuzji}}(\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$

- Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 30 minut. Szybkość podania może zostać zmniejszona w zależności od tolerancji pacjenta.

Usuwanie

Niewykorzystaną pozostałość rozcieńczonego roztworu leku Teizeild znajdującą się w worku infuzyjnym z PVC zawierającym DEHP, strzykawce lub jałowej szklanej fiolce należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.