

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de teplizumab.

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de teplizumab em 2 ml de concentrado (2 mg/2 ml).

O teplizumab é um anticorpo monoclonal (IgG1 kappa humanizada) produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 7,45 mg de sódio e 0,10 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Teizeild é indicado para atrasar o início do estadio 3 da diabetes tipo 1 (DM1) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos com DM1 em estadio 2.

4.2 Posologia e modo de administração

Teizeild deve ser administrado por um profissional de saúde com acesso a apoio médico adequado para gerir potenciais reações adversas graves.

Avaliação laboratorial e vacinação antes do início

- Antes de iniciar Teizeild, deve ser obtido um hemograma completo e testes de enzimas hepáticas.
- A utilização de Teizeild não é recomendada em doentes com (ver secção 4.4):
 - Contagem de linfócitos inferior a 1.0×10^9 linfócitos/l
 - Hemoglobina inferior a 100 g/l
 - Contagem de plaquetas inferior a 100×10^9 plaquetas/l
 - Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9$ neutrófilos/l
 - Elevação da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) superior a 2 vezes o limite superior do normal (LSN) ou bilirrubina superior a 1,5 vezes o LSN
 - Evidência laboratorial ou clínica de infeção aguda pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou citomegalovírus (CMV)
 - Infeção ativa grave ou infeção ativa crónica excetuando infeções cutâneas localizadas
- Todas as vacinas adequadas à idade devem ser administradas antes de iniciar Teizeild (ver secção 4.4 para orientação detalhada).

Medicação prévia

A pré-medicação deve ser utilizada antes da perfusão de Teizeild durante os primeiros 5 dias de administração com: (1) um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou paracetamol, (2) um anti-histamínico e (3) pode ser considerada a utilização de um antiemético (ver secção 4.4). Doses adicionais de pré-medicação devem ser administradas se necessário.

Posologia

Teizeild deve ser administrado por perfusão intravenosa (ao longo de um mínimo de 30 minutos), utilizando uma dosagem baseada na área de superfície corporal (ASC), uma vez por dia durante 14 dias consecutivos, como se segue:

- Dia 1: 65 microgramas/m²
- Dia 2: 125 microgramas/m²
- Dia 3: 250 microgramas/m²
- Dia 4: 500 microgramas/m²
- Dias 5 a 14: 1030 microgramas/m²

Dose(s) em falta

Se falhar uma perfusão de Teizeild, a administração deve ser retomada administrando todas as doses restantes em dias consecutivos para concluir o curso de tratamento de 14 dias.

Descontinuação do tratamento

Pode ser necessária a descontinuação temporária do tratamento de acordo com a gravidade das alterações laboratoriais. Com base no julgamento clínico, o tratamento deve ser interrompido se a contagem de plaquetas, contagem de neutrófilos ou nível de hemoglobina diminuir significativamente.

A interrupção da dose não deve exceder 3 dias. A dosagem pode ser retomada administrando todas as doses restantes em dias consecutivos para concluir o curso de tratamento de 14 dias (por exemplo, se a dosagem for omitida nos Dias 4 e 5, a dosagem pode ser reiniciada no Dia 6 com o nível de dosagem especificado para o Dia 4).

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se:

- Enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST superior a 5 vezes o LSN) ou bilirrubina superior a 3 vezes o LSN

- Linfopenia grave prolongada ($< 0,5 \times 10^9$ linfócitos/L com duração de 1 semana ou mais)
- Diminuição clinicamente relevante (decisão do médico com base nos dados individuais do doente) da contagem de plaquetas, contagem de neutrófilos ou nível de hemoglobina durante 3 dias consecutivos
- Desenvolvimento de uma infeção grave

Para informações adicionais, consulte as secções 4.4 e 4.8.

Populações especiais

Idosos

Os estudos clínicos não incluíram doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Peso corporal

A dosagem baseada em ASC é necessária para normalizar a exposição de Teizeild em relação ao peso corporal (ver Posologia e secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Teizeild em crianças com menos de 8 anos de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

Teizeild deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um mínimo de 30 minutos.

Não se devem administrar duas doses no mesmo dia.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 e no final do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de libertação de citocinas

Foi observada síndrome de libertação de citocinas (SLC) em estudos clínicos em doentes tratados com teplizumab durante o período de tratamento e até 28 dias após a última administração (ver secção 4.8). Os sintomas de SLC incluíram febre, náuseas, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, aumento da ALT, aumento da AST e aumento da bilirrubina total. Estes sintomas ocorreram tipicamente durante os primeiros 5 dias de tratamento (ver secção 4.8).

Para mitigar a SLC:

- Devem ser administrados antipiréticos, anti-histamínicos e/ou antieméticos antes do tratamento (ver secção 4.2).
- As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser monitorizadas durante o tratamento, com maior frequência na primeira semana. O tratamento deve ser descontinuado em doentes que

desenvolvam ALT ou AST elevada mais de 5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou bilirrubina mais de 3 vezes o LSN.

- Os sintomas de SLC devem ser tratados com antipiréticos, anti-histamínicos e/ou antieméticos. Caso se desenvolva SLC grave, deve ser considerada a interrupção temporária da dosagem durante 1-2 dias (e as doses restantes para completar o ciclo completo de 14 dias devem ser administradas em dias consecutivos). Se a SLC não melhorar ou se a SLC ocorrer novamente apesar da pausa, pode ser necessário descontinuar o tratamento.

Infeções graves

Ocorreram infeções bacterianas e virais em doentes tratados com Teizeild, incluindo gastroenterite, celulite, pneumonia, abscesso, sépsis (ver secção 4.8). A utilização de Teizeild não é recomendada em doentes com infeção grave ativa ou infeção crónica excetuando infeções cutâneas localizadas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção durante e após o tratamento. Se se desenvolver infeção grave, deve ser fornecido tratamento adequado e Teizeild deve ser descontinuado.

Linfopenia

Em estudos clínicos, 75% dos doentes tratados com Teizeild desenvolveram linfopenia. Para a maioria dos doentes que apresentaram linfopenia, os níveis de linfócitos começaram a recuperar após o quinto dia de tratamento e regressaram aos valores pré-tratamento no prazo de duas semanas após a conclusão do tratamento e sem interrupção da dose (ver secção 4.8).

As contagens de glóbulos brancos devem ser monitorizadas durante o período de tratamento. Se ocorrer linfopenia grave prolongada ($< 0,5 \times 10^9$ células/l com duração de 1 semana ou mais), o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade aguda, incluindo doença sérica, angioedema, urticária, erupção cutânea, vômitos e broncospasmo, em doentes tratados com Teizeild. Reações cutâneas generalizadas e anafilaxia ocorreram em pelo menos um doente (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves, a utilização de Teizeild deve ser descontinuada e deve ser fornecido tratamento adequado imediatamente.

Vacinações

A segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas em doentes tratados com Teizeild não foi estudada. Além disso, Teizeild pode interferir com a resposta imunitária à vacinação e diminuir a eficácia da vacina.

- Todas as vacinas adequadas à idade devem ser administradas antes de iniciar Teizeild (ver secção 4.2).
- Não são recomendadas vacinas inativadas ou de mRNA nas 2 semanas anteriores ao tratamento, durante o tratamento ou até 6 semanas após a conclusão do tratamento.
- Não são recomendadas vacinas vivas atenuadas nas 8 semanas anteriores ao início do tratamento, durante o tratamento, ou até 52 semanas após a conclusão do tratamento.

Monitorização da glicose

A glicose no sangue, bem como sinais e sintomas de hipoglicemia ou hiperglicemia, devem ser monitorizados e a diabetes deve ser controlada de acordo com as atuais recomendações de prática clínica.

Outras considerações

Os doentes não devem ter diabetes tipo 2 (DM2) ou disglícemia secundária relacionada com uma condição diferente da DM1 (por exemplo, diabetes secundária a medicamentos ou cirurgia, diabetes monogénica).

Ferramentas de aconselhamento educacional /de segurança

Os profissionais de saúde envolvidos na gestão de doentes tratados com Teizeild têm de estar familiarizados com os guias disponíveis para a utilização segura deste medicamento e informar os doentes sobre os potenciais riscos associados à utilização de Teizeild.

- Guia para minimização do risco para profissionais de saúde: Guia do Profissional de Saúde
- Guia para minimização do risco para doentes: Guia do Doente – a ser fornecido aos doentes por profissionais de saúde

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Teizeild é administrado em solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6).

Polissorbato 80

Este medicamento contém 0,10 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, o que é equivalente a 0,05 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

Teizeild deve ser administrado com precaução em doentes que tomem concomitante medicamentos que estão associados a anomalias hepáticas significativas, citopenias e outros moduladores imunitários.

Pode ocorrer síndrome de libertação de citocinas acompanhada por um aumento ligeiro e transitório nas concentrações de IL-6 com Teizeild.

Não se espera que Teizeild tenha quaisquer interações medicamentosas relevantes mediadas pelo citocromo P450.

Teizeild pode interferir com a resposta imunitária à vacinação (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com teplizumab e durante 30 dias após a última dose do tratamento. Teizeild não é recomendado a mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de teplizumab em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Teplizumab não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o teplizumab é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos em animais sugerem excreção de teplizumab no leite de ratinhos lactantes (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Teplizumab e durante 30 dias após a última dose do tratamento.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos do teplizumab na fertilidade. A fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados em ratinhos fêmeas e machos tratados com um anticorpo anti-rato CD3 substituto (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Teplizumab tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foi notificada fadiga (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram linfopenia (75%), leucopenia (58%), neutropenia (37%) e erupção cutânea (36%). A reação adversa grave mais frequente foi a síndrome de libertação de citocinas (0,9%). Outras reações adversas graves incluíram aumento da alanina aminotransferase (0,2%), aumento da aspartato aminotransferase (0,2%), linfopenia (0,2%), neutropenia (0,2%) e infeção (0,2%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que ocorrem em doentes na análise de segurança agrupada de estudos clínicos e contexto pós-comercialização são apresentadas na Tabela 1 por classe de sistemas de órgãos MedDRA apresentada por categorias de frequência: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros: ($< 1/10000$), desconhecido: (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações			Infeções ¹	Reativação do vírus Epstein-Barr
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia,	Eosinofilia		

	Diminuição da hemoglobina			
Doenças do sistema imunitário		Síndrome de libertação de citocinas	Hipersensibilidad ^{e1}	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			
Doenças gastrointestinais	Vómitos, Náuseas	Diarreia, Dor abdominal		
Afeções hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase	Aumento da bilirrubina		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Erupção cutânea maculopapul ar, Erupção cutânea pruriginosa, Urticária Esfoliação da pele		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, Fadiga	Arrepios		Dor, Sensação de doença

¹ Relatado como grave – ver “Descrição de reações adversas selecionadas”.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

No estudo TN-10, a SLC foi relatada em 2% dos doentes tratados com Teizeild.

No grupo de 7 estudos clínicos, 6% dos doentes tratados com Teizeild desenvolveram SLC. Em 14% destes doentes, a SLC foi comunicada como grave (ver secção 4.4). As elevações das transaminases hepáticas foram observadas com maior frequência em doentes tratados com Teizeild que apresentaram SLC.

Infeções graves

No estudo TN-10, foram relatadas infeções graves (celulite, gastroenterite, pneumonia, infeção de feridas) em 9% dos doentes tratados com Teizeild.

No conjunto de 7 estudos clínicos, foram relatadas infeções graves em 3,1% dos doentes tratados com Teizeild, incluindo gastroenterite, celulite, pneumonia, abscesso, sépsis e mononucleose infecciosa.

Linfopenia

No estudo TN-10, foi relatada linfopenia em 73% dos doentes tratados com Teizeild. O valor mínimo médio da contagem de linfócitos ocorreu no dia 5 do tratamento, com recuperação e retorno aos valores basais na semana 6 (ver secção 4.4).

No conjunto de 7 estudos clínicos, ocorreu linfopenia grave ($< 0,5 \times 10^9$ células/l) com duração de 1 semana ou mais em 2% dos doentes tratados com Teizeild e 0,5% dos doentes descontinuaram permanentemente o tratamento devido a linfopenia.

Reações de erupção cutânea e hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com Teizeild no estudo TN-10. Foi observada doença sérica em 2% dos doentes tratados com Teizeild.

No grupo de 7 estudos clínicos de doentes:

- Foi observada anafilaxia (com hipóxia e broncospasmo) num doente tratado com Teizeild que foi hospitalizado.
- Foi observado angioedema (periorbitário e facial) em 0,2% dos doentes tratados com Teizeild.
- Foram notificados edemas periféricos e generalizados em 1,2% dos doentes tratados com Teizeild.
- Foi observada erupção cutânea em 36% dos doentes tratados com Teizeild. 0,3% dos doentes tratados com Teizeild tiveram uma erupção cutânea grave.
- Foi relatada urticária em 2,7% dos doentes tratados com Teizeild.
- Foram notificadas reações de hipersensibilidade em 1% dos doentes tratados com Teizeild. Menos de 0,1% dos doentes tratados com Teizeild tiveram uma reação de hipersensibilidade grave.

Diminuição da hemoglobina e trombocitopenia

No grupo de 7 estudos clínicos, a hemoglobina diminuiu em 23% dos doentes tratados com Teizeild e foi relatada trombocitopenia em 17% dos doentes tratados com Teizeild; a recuperação ocorreu no prazo de 2 a 4 semanas de tratamento. Em estudos clínicos, 1,2% dos doentes tratados com Teizeild descontinuaram o tratamento devido a hemoglobina inferior a 85 g/l (ou uma diminuição de mais de 20 g/l para um valor inferior a 100 g/l) e 1% descontinuaram Teizeild devido a contagem de plaquetas inferior a 50×10^9 plaquetas/l.

Elevações das enzimas hepáticas e da bilirrubina

Foram observadas elevações das enzimas hepáticas e da bilirrubina em doentes tratados com Teizeild, tanto no contexto da SLC como em doentes sem SLC. Na análise laboratorial, 7,8% dos doentes tratados com Teizeild apresentaram um pico de ALT superior a 3 vezes o LSN. Para a AST, 5,3% dos doentes tratados com Teizeild apresentaram um pico de AST superior a 3 vezes o LSN. A maioria dos aumentos das enzimas hepáticas foram transitórios e resolveram-se 1-2 semanas após o fim do tratamento.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antimedicação (AAM) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antimedicação nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos antimedicação noutros estudos.

No estudo controlado por placebo em doentes com idade igual ou superior a 8 anos com DM1 em estadio 2 (estudo TN-10) (ver secção 5.1), aproximadamente 57% dos doentes tratados com Teizeild desenvolveram anticorpos anti-teplizumab emergentes do tratamento, 46% dos quais desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Com base nos dados disponíveis, não pode ser feita qualquer conclusão definitiva para caracterizar os efeitos de AAM na farmacocinética, farmacodinâmica ou eficácia de Teizeild.

População pediátrica

Não foram estabelecidos dados de imunogenicidade em crianças com menos de 8 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [anexo V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com sobredosagem com teplizumab.

Não se conhece nenhum antídoto específico para a sobredosagem de Teizeild. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e devem ser tomadas imediatamente todas as medidas adequadas. Deve ser aplicado o parecer clínico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos na diabetes, Código ATC: A10XX01

Mecanismo de ação

O teplizumab liga-se ao CD3 (um antígeno de superfície celular presente nos linfócitos T) e atrasa a progressão da doença em doentes com DM1 em estadio 2. O mecanismo pode envolver sinalização agonista parcial, levando à desativação de linfócitos T CD8+ auto-reativos e redução da destruição das células beta mediada pelo sistema imunitário. O teplizumab conduz a um aumento da proporção de células T CD8+ com sinais de exaustão no sangue periférico.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos clínicos demonstraram que o teplizumab se liga às moléculas CD3 na superfície das células T CD4+ e CD8+ durante o tratamento, com internalização do complexo teplizumab/CD3 a partir da superfície das células T. Os efeitos farmacodinâmicos incluem linfopenia transitória com uma redução nas células T circulantes com um valor mínimo médio atingido no 5.º dia de administração, durante um curso de 14 dias de tratamento com teplizumab (ver secção 4.4). A relação exposição-resposta do teplizumab e o curso temporal da resposta farmacodinâmica para a segurança e eficácia do teplizumab não foram totalmente caracterizados.

População-alvo de doentes

O teplizumab está indicado em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos com um diagnóstico de DM1 em estadio 2.

DM1 em estadio 2 confirmada por:

- Pelo menos dois autoanticorpos positivos para as células dos ilhéus pancreáticos
- Disglicemia sem hiperglicemia evidente

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do teplizumab foi investigada no seguinte estudo clínico:

Estudo TN-10

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, orientado por eventos, controlado por placebo em 76 doentes, dos 8 aos 49 anos de idade com DM1 em estadio 2. A DM1 em estadio 2 foi definida como tendo ambos os seguintes:

1. Dois ou mais dos seguintes autoanticorpos contra as células dos ilhéus pancreáticos:
 - Autoanticorpos da descarboxilase 65 do ácido glutâmico (GAD)
 - Autoanticorpo anti- Insulina (IAA)
 - Autoanticorpo antigénio 2 associado ao Insulinoma (IA-2A)
 - Autoanticorpo do transportador de zinco 8 (ZnT8)
 - Autoanticorpo de células dos ilhéus (ICA)
2. Disglicemia na prova de tolerância à glicose oral

Neste estudo, os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber teplizumab ou placebo uma vez por dia por perfusão intravenosa durante 14 dias. Os 2 grupos de tratamento foram:

- Grupo 1: Doses intravenosas diárias de 51 microgramas/m², 103 microgramas/m², 207 microgramas/m² e 413 microgramas/m² nos dias de estudo 0 a 3, respetivamente, e 1 dose de 826 microgramas/m² em cada um dos dias de estudo 4 a 13. A dose total para o curso de 14 dias foi de aproximadamente 9034 microgramas/m².
- Grupo 2: Apenas placebo intravenoso.

Os doentes no grupo do teplizumab tiveram uma exposição total ao medicamento que foi comparável à exposição total ao medicamento alcançada com a dose total recomendada de teplizumab (ver secção 4.2). O parâmetro de avaliação primário de eficácia neste estudo foi o tempo desde a aleatorização até ao desenvolvimento do diagnóstico de DM1 em estadio 3.

Características dos doentes na situação basal

Neste estudo, 45% eram do sexo feminino e a idade mediana era de 14 anos (72% tinham <18 anos). As características dos doentes são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características na situação basal de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos com DM1 de estadio 2 (Estudo TN-10)¹

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Grupo etário		
≥ 18 anos	34%	19%
< 18 anos	66%	81%
Grupos etários quartis pediátricos		
8 a < 11 anos	21%	25%
11 a < 14 anos	27%	31%
14 a < 18 anos	18%	25%
Glicose, mg/dl²		
mediana (mín., máx.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
PTGO 30 minutos, mediana (mín., máx.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
PTGO 60 minutos, mediana (mín., máx.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
PTGO 90 minutos, mediana (mín., máx.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
PTGO 120 minutos, mediana (mín., máx.)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediana (mín., máx.)	5,2 (4,6, 6,1)	5,3 (4,3, 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 e DR4	25%	22%
Apenas DR3	23%	25%
Apenas DR4	36%	44%
Nem DR3 nem DR4	11%	9%

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Não analisado	5%	0
Tipo de auto-anticorpo positivo		
GAD65	91%	88%
AAI	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Autoanticorpos positivos (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹ População com intenção de tratar (ITT)

² Os dados de glicose são uma área sob os valores da curva de concentração de tempo (AUC) da prova de tolerância à glicose oral.

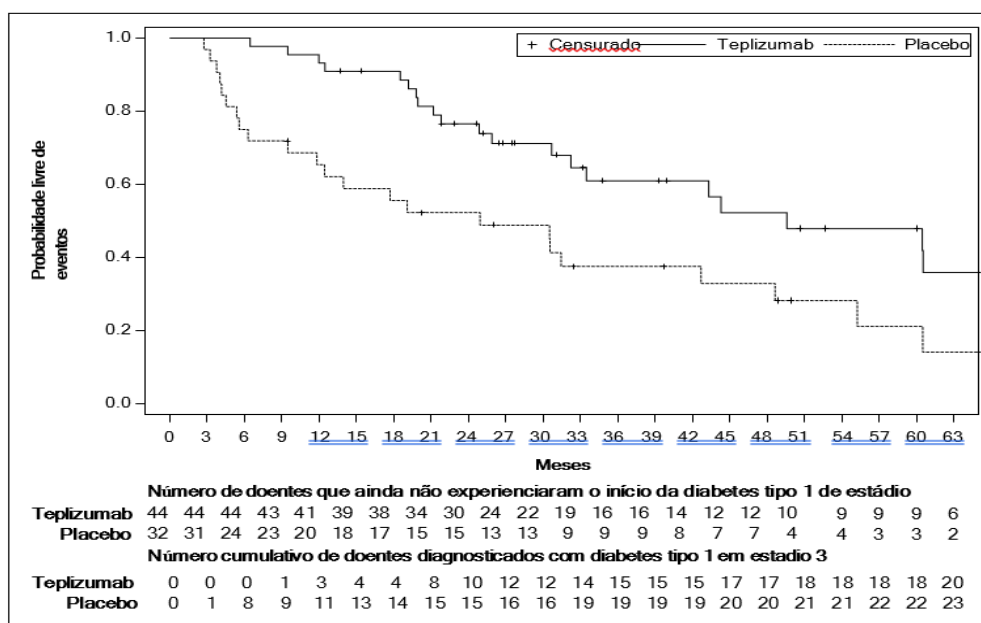
Abreviaturas: HbA1c=hemoglobina A1c, SD=desvio padrão, HLA=antigénio leucocitário humano, GAD65=autoanticorpo descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD), IAA=autoanticorpo de insulina, IA-2A=autoanticorpo de antígeno 2 associado ao insulinoma, ZnT8A=autoanticorpo de transportador de zinco 8, ICA=autoanticorpo de célula de ilhéu.

Resultados de eficácia

No estudo TN-10, a DM1 em estadio 3 foi diagnosticada em 20 (45%) dos doentes tratados com teplizumab e em 23 (72%) dos doentes tratados com placebo. Um modelo de riscos proporcionais de Cox, estratificado por idade e estado da prova de tolerância à glicose oral na aleatorização, mostrou que o tempo médio desde a aleatorização até ao diagnóstico de DM1 em estadio 3 foi de 50 meses no grupo do teplizumab e de 25 meses no grupo do placebo, para uma diferença de 25 meses. Com um tempo médio de seguimento de 51 meses, a terapêutica com teplizumab resultou num atraso estatisticamente significativo no desenvolvimento de DM1 em estadio 3, razão de risco de 0,41 (IC de 95%: 0,22 a 0,78; p=0,0066) (Figura 1).

O estudo TN-10 não foi concebido para avaliar se houve diferenças na eficácia entre subgrupos com base em características demográficas ou características da doença na situação basal.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de tempo até diagnóstico de DM1 em estadio 3 em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos com DM1 em estadio 2 por grupo de tratamento (Estudo TN-10)¹



¹ População ITT

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Teplizumab contendo teplizumab num ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da diabetes mellitus tipo 1 em estágio 3, conforme o plano de investigação pediátrica (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, para a indicação aprovada (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se espera que as concentrações de teplizumab no estado estacionário sejam alcançadas durante o curso de 14 dias de teplizumab.

Absorção

Não existem informações sobre absorção, uma vez que o teplizumab é administrado por via intravenosa.

Distribuição

Não foram realizados estudos de ligação às proteínas, uma vez que o teplizumab é um anticorpo monoclonal.

Metabolismo

Espera-se que o teplizumab seja metabolizado em pequenos péptidos por vias catabólicas.

Eliminação

A semivida de eliminação aparente do teplizumab é de aproximadamente 3 dias.

Populações especiais

Idade

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do teplizumab com base na idade (8 a 35 anos).

Sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do teplizumab com base no sexo.

Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do teplizumab com base nos grupos raciais (branco, asiático).

Peso corporal

A dosagem baseada em ASC normaliza a exposição ao teplizumab em todo o peso corporal.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos para avaliar a farmacocinética do teplizumab em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos para avaliar a farmacocinética do teplizumab em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A farmacocinética do teplizumab em crianças com menos de 8 anos de idade não foi estabelecida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial genotóxico, incluindo mutagénico, do teplizumab. Como anticorpo, não se espera que o teplizumab interaja diretamente com o ADN. Não foram realizados estudos a longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico do teplizumab. Com base na avaliação do peso da evidência e no proposto mecanismo de ação imunomodulador a longo prazo, não pode ser totalmente excluído um risco de carcinogenicidade potencial muito baixo.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Estudos não clínicos realizados em ratinhos utilizando um anticorpo substituto direcionado para CD3 murino indicam danos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez e desenvolvimento embrionário/fetal.

Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em ratinhos fêmea grávidas por injeção subcutânea em níveis de dose de 0, 0,03, 0,3 ou 20 mg/kg nos dias 6, 10 e 14 de gestação, ocorreu um aumento na perda pós-implantação no grupo de 20 mg/kg na presença de toxicidade materna.

Num estudo de toxicidade no desenvolvimento pré e pós-natal em ratinhos fêmea grávidas, administrado a cada 3 dias desde o dia 6 de gestação até ao dia 19 de lactação em doses de 0, 0,3, 3 ou 20 mg/kg, não foi observada toxicidade materna ou aumento da incidência de perda pós-implantação. Foram observadas reduções nas populações de células T e aumentos nas células B, bem como uma redução na resposta imunitária adaptativa à hemocianina do molusco *keyhole limpet* (KLH) nas crias nos dias 35 e 84 pós-natais com uma dosagem de 20 mg/kg. O anticorpo substituto estava presente no soro da descendência a um nível inferior a 1,5% do soro materno na dose elevada. Foi observada uma tendência de redução da fertilidade na descendência das progenitoras que receberam 20 mg/kg.

A fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados em ratinhos fêmeas e machos que receberam um anticorpo CD3 murino substituto, administrado por via subcutânea em doses de até 20 mg/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato de sódio dibásico
Fosfato de sódio monobásico
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. Teiziold não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

Materiais incompatíveis:

- Bolsas de perfusão intravenosas de etileno-propileno copolímero (EPC) e polipropileno (PP)
- Conjuntos de perfusão protegidos da luz
- Para dose de Teizeild < 68 microgramas: mistura de polietileno (PE) e poliolefina (PO) .

Este medicamento deve ser preparado e administrado conforme indicado na secção 4.2 e secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após diluição

Sacos de perfusão IV

A estabilidade química, física e microbiana em utilização foi demonstrada durante 6 horas à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização antes da administração são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 6 horas à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Perfusões em seringa

A estabilidade química, física e microbiana em utilização foi demonstrada durante 12 horas em condições de refrigeração (2°C a 8°C), seguidas de não mais de 6 horas à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização antes da administração são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 12 horas em condições de refrigeração (2°C a 8°C), seguidas de não mais de 6 horas à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Mantenha o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar na vertical.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Teizeild é fornecido num frasco para injetáveis de vidro de borossilicato Tipo 1 de 2 ml com uma rolha de borracha butílica e um selo de alumínio com uma tampa flip-off de polipropileno de cor.

Embalagens de 1, 10 ou 14 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação para administração intravenosa

- Tem de diluir Teizeild antes da utilização. Isto requer um processo de diluição de duas etapas.
- Na preparação para diluição, inspecione o frasco para injetáveis visualmente antes de utilizar (a solução deve ser límpida e incolor). Não utilize se observar partículas ou coloração.
- Prepare utilizando uma técnica asséptica. Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única dose.
- Inicie a perfusão imediatamente após a diluição. Se não for utilizada imediatamente, conserve a solução diluída para perfusão (ver secção 6.3)

Passo 1: Diluição inicial (1:10)

- Prepare 18 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num:
 - Frasco para injetáveis de vidro estéril
ou
 - Saco de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) estéril com di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP)
ou
 - Seringa estéril (polipropileno (PP), policarbonato (PC) ou vidro)
- Retire a tampa do frasco para injetáveis – esta é a hora de início da preparação (ver secção 6.3).

Com base nos requisitos de dosagem de ASC (por exemplo, > 1,94 m²), podem ser necessários dois (2) frascos para injetáveis de Teizeild para os dias 5 a 14.

Neste caso, para garantir que a dose completa para cada dia está contida em um (1) saco ou seringa de perfusão:

- Preparar duas (2) soluções de diluição
- Adicionar o volume cumulativo para a dose calculada a um único saco ou seringa de perfusão
- Retire 2 ml de Teizeild do frasco para injetáveis e adicione lentamente aos 18 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Misture suavemente rodando lentamente o frasco para injetáveis ou agitando o saco ou a seringa de perfusão. A solução diluída resultante de 20 ml contém 100 microgramas (mcg)/ml de teplizumab.
- Calcule a ASC do doente (exemplo: utilizando a fórmula de Mosteller) antes de cada tratamento.

- Utilizando a ASC do doente, calcule a dose com base no dia do tratamento (ver secção 4.2).

$$Dose (x mcg) = Dose\ diária \left(\frac{x mcg}{m^2} \right) \times ASC (m^2)$$

- Calcule o volume de 100 mcg/mL de solução Teizeild (preparada no Passo 1) para diluição adicional no Passo 2.

$$Volume\ de\ diluição\ inicial,\ 1:10\ (mL) = \frac{Dose\ (x\ mcg)}{100}$$

Passo 2: Diluição final

Existem dois métodos diferentes para a administração intravenosa da diluição final: saco de perfusão ou perfusão com bomba de seringa. Utilize o cálculo apropriado, dependendo do método selecionado.

- Saco de perfusão para administração IV:
 - Utilizando uma seringa de tamanho adequado (por exemplo, 5 ml), retire o volume de solução diluída necessário para a dose calculada desse dia da solução de 100 mcg/ml (ver Passo 1: Diluição inicial, (1:10)).
 - Adicione lentamente o conteúdo da seringa contendo a dose a um saco de perfusão de PVC com DEHP contendo 25 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Agite suavemente o saco de perfusão para garantir que a solução se misture. Não agitar.
 - A administração da perfusão tem uma duração mínima de 30 minutos. A taxa pode ser reduzida para a tolerabilidade do doente.
- Seringa (PP, PC ou vidro) para perfusão intravenosa através de bomba de seringa [intervalo de concentração 15 mcg/ml a 60 mcg/ml]:
 - Calcule o volume máximo que pode ser administrado para a dose calculada (com base no dia do tratamento, dose e ASC do doente) utilizando uma concentração de perfusão mínima de 15 mcg/ml.

$$Volume_{perfusão}(mL) = \frac{Dose\ (x\ mcg)}{Concentração\ mínima\ de\ perfusão\ 15\ mcg/mL}$$

- Calcule o volume de solução salina a adicionar à seringa de perfusão:

- a) Se o volume máximo calculado a administrar for ≤ 60 ml:

$$Volume_{Soro}(mL) = Volume_{Perfusão}(mL) - Volume_{diluição\ inicial,1:10}\ (mL)$$

- b) Se o volume máximo calculado a administrar exceder 60 ml – o volume máximo de perfusão é limitado a 60 ml.

$$Volume_{Soro}(mL) = 60\ mL - Volume_{diluição\ inicial,1:10}\ (mL)$$

- Meça o volume apropriado de soro fisiológico e transfira-o para a seringa de perfusão.
- Utilizando uma seringa de tamanho adequado (por exemplo, 5 ml), retire o volume de solução Teizeild diluída calculado acima (ver volume de diluição inicial, 1:10) e adicione-o à seringa de perfusão.
- Oscile suavemente a seringa de perfusão para garantir que a solução se mistura o suficiente. Não agitar.
- Ligue a seringa de perfusão a uma bomba de seringa. A bomba de seringa deve suportar taxas tão baixas como 1 ml/hora.
- Execute a perfusão com a bomba da seringa – **não empurre manualmente a seringa**. Calcule a taxa de perfusão (para garantir um mínimo de 30 minutos). A taxa de perfusão máxima deve ser de 2 ml/min (máximo de 120 ml/hora). A taxa real irá variar com base no volume de perfusão, conforme mostrado abaixo.

$$\text{Taxa de perfusão (mL/minuto)} = \frac{\text{Volume}_{\text{perfusão}}(\text{mL})}{30 \text{ minutos}}$$

- A administração da perfusão tem uma duração mínima de 30 minutos. A taxa pode ser reduzida para a tolerabilidade do doente.

Estes passos podem ser seguidos se utilizar um frasco para injetáveis de vidro estéril para preparação da diluição em vez de uma seringa (para perfusão intravenosa através de bomba de seringa). Deve ser considerado um enchimento excessivo como parte dos cálculos.

Eliminação

A porção não utilizada da solução diluída de Teizeild remanescente no saco de perfusão de PVC com DEHP, seringa ou frasco para injetáveis de vidro estéril deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no website da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107c da diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento da Teizeild em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educativo destina-se a fornecer informações relacionadas com os riscos associados à utilização de Teizeild e como geri-los.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde a Teizeild é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) e doentes/prestadores de cuidados que se espera que prescrevam, dispensem e utilizem Teizeild têm acesso/são-lhes fornecidas as seguintes mensagens de ferramentas de aconselhamento educativo/de segurança a divulgar através de organismos profissionais:

- Guia para minimização do risco para profissionais de saúde: Guia do profissional de saúde
- Guia para minimização do risco para doentes: Guia do doente

Guia do profissional de saúde

O objetivo é garantir (na prescrição e início do tratamento com teplizumab) uma conversa entre os PS que prescrevem/tratam e o doente/representante legal sobre informações específicas e recomendações importantes relacionadas com o tratamento com teplizumab. Estas são relativas às seguintes preocupações de segurança:

- Síndrome de libertação de citocinas,
- Linfopenia,
- Infecções graves.

O guia para PS inclui os seguintes elementos-chave:

- Informação relacionada com o requisito de pré-medicação de doentes, para monitorizar o hemograma total, enzimas hepáticas antes, durante ou após o tratamento,
- Orientação para vacinação antes ou após o tratamento,

Guia do doente

O objetivo deste guia é que os doentes tratados com teplizumab e o seu representante legal conheçam os riscos relacionados com a utilização de teplizumab e sejam capazes de reconhecer os sinais e sintomas indicativos desses riscos.

No início do tratamento, o guia do doente será dado pelos PS ao doente/representante legal (que o doente deve manter e ser capaz de partilhar com outros PS envolvidos no seu tratamento). Os profissionais de saúde podem descarregar este guia do doente em países onde esteja disponível. O guia do doente ajuda o doente a identificar as seguintes preocupações de segurança:

- Síndrome de libertação de citocinas
- Linfopenia,
- Infecções graves.

O guia do doente inclui os seguintes elementos-chave:

- Informação para educar o doente sobre sinais/sintomas que possam ser indicativos destes riscos e a necessidade de os comunicar ao seu PS, se ocorrerem,
- Orientação para vacinações antes ou depois do tratamento,
- Recomendação para que os doentes/representante legal leiam atentamente o folheto informativo (FI).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão
teplizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de teplizumab em 2 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, polissorbato 80 (E433), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis, 2 mg/2 ml

10 frascos para injetáveis, 2 mg/2 ml

14 frascos para injetáveis, 2 mg/2 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

Via intravenosa após diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

[Código QR a incluir]

<https://teizeild.info.sanofi>

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

Leia o folheto informativo quanto ao prazo de validade após a diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Mantenha o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1998/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/25/1998/002 10 frascos para injetáveis
EU/1/25/1998/003 14 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite justificação para não incluir Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Teizeild 1 mg/ml concentrado estéril
teplizumab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 mg/2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Teizeild 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão teplizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis que não se encontram neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Teizeild e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes do tratamento com Teizeild
3. Como Teizeild é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Teizeild
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Teizeild e para que é utilizado

Teizeild é um medicamento que contém a substância ativa teplizumab. Teplizumab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a um alvo.

Teizeild é utilizado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 8 anos que tenham diabetes tipo 1 (DM1) em estadio 2. É utilizado para atrasar o início da DM1 em estadio 3 nestes doentes.

A diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que ocorre quando o seu próprio sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) ataca células no pâncreas (chamadas células beta) que produzem insulina (uma hormona que controla a quantidade de glucose (açúcar) no sangue). Ao longo do tempo, isto leva a uma falta completa de insulina no corpo.

A DM1 desenvolve-se em três estadios. Na DM1 em estadio 1, o seu nível de açúcar no sangue permanece normal e não tem quaisquer sintomas. Na DM1 em estadio 2, os seus níveis de açúcar no sangue começam a subir e tornam-se anormais. Na DM1 em estadio 3, o seu corpo não consegue produzir insulina suficiente por si só para controlar o açúcar no sangue e precisa de tratamento com insulina para controlar a doença.

Antes de iniciar o tratamento com Teizeild, o seu médico irá confirmar que tem DM1 em estadio 2, assegurando que tem teste positivo para 2 ou mais autoanticorpos (um tipo de proteína produzida pelo sistema imunitário que indica a destruição autoimune das células beta no pâncreas) e tem disglícemia sem níveis persistentemente elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia manifesta).

A substância ativa em Teizeild, teplizumab, liga-se a uma molécula ativadora na superfície das células T (um tipo de glóbulo branco) conhecida como CD3. Ao ligar-se ao CD3, desativa as células T que atacam e destroem as células beta, o que ajuda a preservar a função das células beta, e atrasa a progressão da DM1.

Se tiver alguma dúvida sobre como Teizeild funciona ou sobre o seu tratamento com Teizeild, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes do tratamento com Teizeild

Não lhe deve ser administrado Teizeild

- se tem alergia ao teplizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico sobre todas as suas condições médicas antes de receber Teizeild, incluindo se:

- tiver uma infeção grave – ou uma infeção que não desaparece ou que regressa constantemente.
- tiver tomado recentemente ou planeia tomar uma vacina. Teizeild pode afetar o quão bem uma vacina funciona. Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico de que está a ser tratado com Teizeild antes de tomar uma vacina. Dependendo do tipo de vacina, o seu médico dir-lhe-á quando pode receber qualquer vacina em segurança antes e após o tratamento com Teizeild.

Após lhe ter sido administrado Teizeild

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver algum dos seguintes:

- Febre, náuseas, cansaço, dor de cabeça, dor muscular (mialgia), dor nas articulações (artralgia) ou aumento das enzimas hepáticas no sangue, que podem ser sinais e sintomas de uma condição grave conhecida como síndrome de libertação de citocinas (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").
- Febre, arrepios, cansaço, náuseas, vômitos, tosse, falta de ar, dor no peito, gânglios linfáticos inchados ou um caroço doloroso e inchado que está quente (abscesso). Estes podem ser sintomas de uma infeção (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").
- Urticária, erupção cutânea, dor ou inchaço nas articulações, comichão, tonturas, pieira, dificuldade em respirar ou inchaço da língua e lábios. Estes podem ser sintomas de reações alérgicas (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").

Teizeild pode diminuir a sua contagem de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos que ajuda a combater infeções (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").

O seu médico fará análises ao sangue para verificar o seu fígado e hemogramas antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento com Teizeild.

Guia para o Doente

O seu médico fornecer-lhe-á um guia para o doente que inclui informações sobre possíveis efeitos indesejáveis, os seus sintomas e instruções sobre o que fazer se ocorrerem. Leia-o atentamente e pergunte ao seu médico se tiver quaisquer questões sobre o seu tratamento.

Crianças

A segurança e eficácia de Teizeild em crianças com menos de 8 anos de idade não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Teizeild

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver grávida, pensar que pode estar grávida ou planejar engravidar. Teizeild pode prejudicar o feto.

- Teizeild não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção.

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. Desconhece-se se Teizeild passa para o leite materno e se pode prejudicar o seu bebé.

- Recomenda-se parar de amamentar durante o tratamento com Teizeild e durante 30 dias após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Teizeild possui efeitos menores sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se se sentir cansado (fadiga) (ver secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis"), não conduza nem utilize máquinas antes de falar sobre isso com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Teizeild contém sódio e polissorbato 80

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,10 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, o que é equivalente a 0,05 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tiverem quaisquer alergias conhecidas.

3. Como Teizeild é administrado

Teizeild deve ser-lhe administrado por um profissional de saúde com acesso ao apoio médico apropriado necessário para gerir efeitos indesejáveis graves. Teizeild é administrado como uma perfusão (gota a gota) numa veia (intravenosa, (IV)).

O seu médico determinará a sua dose de Teizeild com base na sua área de superfície corporal, que é uma forma de medir a área total da sua pele.

Com que frequência Teizeild é administrado

Ser-lhe-á administrada a perfusão uma vez por dia durante 14 dias. Cada perfusão durará no mínimo 30 minutos.

Durante os primeiros 5 dias de tratamento, o seu médico ou enfermeiro irá dar-lhe outros medicamentos por via oral para reduzir o risco de desenvolver síndrome de libertação de citocinas. Estes medicamentos incluem:

- ibuprofeno ou naproxeno – ou outros medicamentos para a febre, como o paracetamol
- um anti-histamínico – um medicamento utilizado para tratar alergias
- um medicamento anti-náuseas.

Se lhe for administrado mais Teizeild do que deveria

Se receber demasiado Teizeild, o seu médico irá tratar e monitorizar quaisquer efeitos secundários que possa ter.

Se falhar uma perfusão de Teizeild

Se falhar uma perfusão programada, o seu médico ou enfermeiro irá continuar o seu tratamento no dia seguinte programado. Não receberá 2 perfusões no mesmo dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante e após o seu tratamento com Teizeild, o seu médico ou enfermeiro irá verificar a existência de efeitos secundários graves, bem como outros efeitos secundários, e tratá-lo conforme necessário.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Diminuição dos linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) medido em análises ao sangue.

- Isto pode acontecer após a sua primeira dose.
- Isto pode afetar a forma como o seu corpo consegue combater infeções.
- Diminuições mais prolongadas e graves nos linfócitos podem torná-lo mais suscetível a infeções (ver secção 2 "O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Teizeild").
- As suas contagens de linfócitos devem começar a voltar ao normal após a sua quinta dose de Teizeild.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Os sinais e sintomas podem ter início durante os primeiros 5 dias de tratamento e podem incluir:

- febre
- sensação de cansaço
- dores musculares e articulares
- náuseas
- dores de cabeça;
- aumento das enzimas hepáticas e bilirrubina (um produto de degradação dos glóbulos vermelhos) no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Infeções, com sintomas como febre, arrepios, cansaço, náuseas, vómitos, tosse, falta de ar, dor no peito, gânglios linfáticos inchados ou um caroço doloroso e inchado que está quente (abcesso)
- Hipersensibilidade, com sintomas como urticária, erupção cutânea, dor ou inchaço nas articulações, comichão, tonturas, pieira, dificuldade em respirar ou inchaço da língua e lábios.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Níveis baixos de plaquetas no sangue, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia)
- Níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia)
- Níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- Diminuição da hemoglobina (a proteína nos glóbulos vermelhos que transporta oxigénio pelo corpo)
- Dor de cabeça
- Vómitos
- Náuseas
- Aumento dos níveis de enzimas hepáticas
- Erupção cutânea

- Comichão (prurido)
- Febre (pirexia)
- Sensação de cansaço (fadiga)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Aumento dos níveis de eosinófilos, um tipo de glóbulo branco (eosinofilia)
- Diarreia
- Dor abdominal (barriga)
- Aumento dos níveis de bilirrubina no sangue
- Comichão
- Inchaços vermelhos e com comichão elevados (urticária)
- Esfoliação da pele
- Arrepios

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reativação da mononucleose (vírus de Epstein-Barr)
- Dor
- Sensação de doença

O seu médico ou enfermeiro podem interromper o seu tratamento se tiver problemas hepáticos, tiver uma infeção grave ou se as suas contagens sanguíneas permanecerem demasiado baixas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis que não se encontram neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Teizeild

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por conservar este medicamento e eliminar corretamente qualquer produto não utilizado. As informações seguintes destinam-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congele os frascos para injetáveis.

Mantenha o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar na vertical.

Após diluição

Sacos de perfusão IV

Foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica em utilização durante 6 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização antes da utilização

são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 6 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Perfusões com seringa

Foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica em utilização durante 12 horas em condições refrigeradas (2 °C a 8 °C), seguidas de não mais de 6 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 12 horas em condições refrigeradas (2 °C a 8 °C), seguidas de não mais de 6 horas à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Não deite fora medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Teizeild

- A substância ativa é o teplizumab
- Um frasco para injetáveis contém 2 mg de teplizumab
- Os outros componentes (excipientes) são fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 "Teizeild contém sódio e polissorbato 80").

Qual o aspeto de Teizeild e conteúdo da embalagem

Teizeild é um concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (1 mg/ml). É uma solução límpida e incolor. Teizeild é fornecido numa embalagem de cartão contendo 1, 10 ou 14 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis – AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

França

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no website da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação para administração intravenosa

- Tem de diluir Teizeild antes da utilização. Isto requer um processo de diluição de duas etapas.
- Na preparação para diluição, inspecione visualmente o frasco antes da utilização (a solução deverá ser límpida e incolor). Não utilize se observar partículas ou coloração.
- Prepare utilizando uma técnica asséptica. Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única dose.
- Inicie a perfusão imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, conserve a solução diluída para perfusão (ver no folheto informativo, secção "Como conservar Teizeild").

Passo 1: Diluição inicial (1:10)

- Prepare 18 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num:
 - Frasco para injetáveis de vidro estéril
 - ou
 - Saco de perfusão estéril de cloreto de polivinilo (PVC) com di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP)
 - ou
 - Seringa estéril (polipropileno (PP), policarbonato (PC) ou vidro)
- Retire a tampa do frasco para injetáveis – esta é a hora de início da preparação.

Com base nos requisitos de dosagem de ASC (por exemplo, > 1,94 m²), podem ser necessários dois (2) frascos para injetáveis de Teizeild para os dias 5 a 14.

Neste caso, para garantir que a dose completa para cada dia está contida em um (1) saco ou seringa de perfusão:

- Preparar dois (2) soluções de diluição
- Adicionar o volume cumulativo para a dose calculada a um único saco ou seringa de perfusão
- Retire 2 ml de Teizeild do frasco para injetáveis e adicione lentamente aos 18 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Misture suavemente rodando lentamente o frasco para injetáveis ou agitando o saco ou a seringa de perfusão. A solução diluída resultante de 20 ml contém 100 microgramas (mcg)/ml de teplizumab.
- Calcule a ASC do doente (exemplo. utilizando a fórmula de Mosteller) antes do tratamento.
- Utilizando a ASC do doente, calcule a dose com base no dia do tratamento (ver secção 4.2).

$$Dose (x \text{ mcg}) = Dose \text{ diária } \left(\frac{x \text{ mcg}}{m^2} \right) \times ASC (m^2)$$

- Calcule o volume de 100 mcg/mL de solução Teizeild (preparada no Passo 1) para diluição adicional no Passo 2.

$$\text{Volume de diluição inicial, 1:10 (mL)} = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{100}$$

Passo 2: Diluição final

Existem dois métodos diferentes para a administração intravenosa da diluição final: saco de perfusão ou perfusão com bomba de seringa. Utilize o cálculo apropriado, dependendo do método selecionado.

- Saco de perfusão para administração intravenosa:
 - Utilizando uma seringa de tamanho adequado (por exemplo, 5 ml), retire o volume de solução diluída necessário para a dose calculada desse dia da solução de 100 mcg/ml (ver Passo 1: Diluição inicial, (1:10)).
 - Adicione lentamente o conteúdo da seringa contendo a dose de a um saco de perfusão de PVC com DEHP contendo 25 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Agite suavemente o saco de perfusão para garantir que a solução se misture Não agitar.
 - A administração da perfusão tem uma duração mínima de 30 minutos. A taxa pode ser reduzida para a tolerabilidade do doente.
- Seringa (PP, PC ou vidro) para perfusão intravenosa através de bomba de seringa [Intervalo de concentração de 15 mcg/ml a 60 mcg/ml]:
 - Calcule o volume máximo que pode ser administrado para a dose calculada (com base no dia do tratamento, dose e ASC do doente) utilizando uma concentração de perfusão mínima de 15 mcg/ml.

$$\text{Volume}_{\text{perfusão}}(\text{mL}) = \frac{\text{Dose (x mcg)}}{\text{Concentração mínima perfusão 15 mcg/mL}}$$

- Calcule o volume de solução salina a adicionar à seringa de perfusão:

- c) Se o volume máximo calculado a administrar for ≤ 60 ml:

$$\text{Volume}_{\text{Soro}}(\text{mL}) = \text{Volume}_{\text{perfusão}}(\text{mL}) - \text{Volume}_{\text{diluição inicial, 1:10}}(\text{mL})$$

- d) Se o volume máximo calculado a administrar exceder 60 ml – o volume máximo de perfusão é limitado a 60 ml.

$$\text{Volume}_{\text{Soro}}(\text{mL}) = 60 \text{ mL} - \text{Volume}_{\text{diluição inicial, 1:10}}(\text{mL})$$

- Meça o volume apropriado de soro fisiológico e transfira-o para a seringa de perfusão.
- Utilizando uma seringa de tamanho adequado (por exemplo, 5 ml), retire o volume de solução Teizeild diluída calculado acima (ver volume de diluição inicial, 1:10) e adicione-o à seringa de perfusão.
- Agite suavemente a seringa de perfusão para garantir que a solução se mistura o suficiente. Não agitar.
- Ligue a seringa de perfusão a uma bomba de seringa. A bomba de seringa deve suportar taxas tão baixas como 1 ml/hora.
- Execute a perfusão com a bomba da seringa – **não empurre manualmente a seringa**. Calcule a taxa de perfusão (para garantir um mínimo de 30 minutos). A taxa de perfusão máxima deve ser de 2 ml/min (máximo de 120 ml/hora). A taxa real irá variar com base no volume de perfusão, conforme mostrado abaixo.

$$\text{Taxa de perfusão (mL/minuto)} = \frac{\text{Volume}_{\text{perfusão}}(\text{mL})}{30 \text{ minutos}}$$

- A administração da perfusão tem uma duração mínima de 30 minutos. A taxa pode ser reduzida para a tolerabilidade do doente.

Estes passos podem ser seguidos se utilizar um frasco para injetáveis de vidro estéril para preparação da diluição em vez de uma seringa (para perfusão intravenosa através de bomba de seringa). Deve ser considerado um enchimento excessivo como parte dos cálculos.

Eliminação

A porção não utilizada da solução diluída de Teizeild remanescente no saco de perfusão de PVC com DEHP, seringa ou frasco de vidro estéril deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.