

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teizeild 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține teplizumab 1 mg.

Fiecare flacon conține teplizumab 2 mg în 2 ml concentrat (2 mg/2 ml).

Teplizumab este un anticorp monoclonal (IgG1 kappa umanizată) produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 7,45 mg și 0,10 mg de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teizeild este indicat pentru a întârzia debutul stadiului 3 al diabetului zaharat tip 1 (DZ1) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, cu DZ1 în stadiul 2.

4.2 Doze și mod de administrare

Teizeild trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a posibilelor reacții adverse severe.

Evaluare de laborator și vaccinare înainte de inițierea tratamentului

- Înainte de inițierea tratamentului cu Teizeild, trebuie efectuate o hemoleucogramă completă și teste ale enzimelor hepatice.

- Utilizarea Teizeild nu este recomandată la pacienții cu (vezi pct. 4.4):
 - Număr de limfocite mai mic de $1,0 \times 10^9$ limfocite/l
 - Valoarea hemoglobinei mai mică de 100 g/l
 - Număr de trombocite mai mic de 100×10^9 trombocite/l
 - Număr absolut de neutrofile mai mic de $1,5 \times 10^9$ neutrofile/l
 - Valori crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT) sau aspartat-aminotransferazei (AST) mai mari de 2 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau ale bilirubinei mai mari de 1,5 ori LSVN
 - Dovezi de laborator sau clinice de infecție acută cu virusul Epstein-Barr (EBV) sau citomegalovirus (CMV)
 - Infecție activă gravă sau infecție cronică activă, alta decât infecțiile cutanate localizate
- Toate vaccinurile incluse în schema de vaccinare conform vârstei trebuie administrate înainte de inițierea tratamentului cu Teizeild (vezi pct. 4.4 pentru recomandări detaliate).

Premedicație

Premedicația trebuie utilizată înainte de perfuzia cu Teizeild pe durata primelor 5 zile cu:

(1) un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) sau paracetamol, (2) un antihistaminic și (3) trebuie luată în considerare utilizarea unui antiemetic (vezi pct. 4.4). Dacă este necesar, trebuie administrate doze suplimentare de premedicație.

Doze

Teizeild trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă (timp de minimum 30 de minute), utilizând o doză stabilită pe baza suprafeței corporale (ASC), o dată pe zi timp de 14 zile consecutive, după cum urmează:

- Ziua 1: 65 micrograme/m²
- Ziua 2: 125 micrograme/m²
- Ziua 3: 250 micrograme/m²
- Ziua 4: 500 micrograme/m²
- Ziua 5 până la ziua 14: 1030 micrograme/m²

Doză(e) omisă(e)

Dacă este omisă o perfuzie planificată cu Teizeild, tratamentul trebuie reluat prin administrarea tuturor dozelor restante în zile consecutive, pentru a finaliza schema de tratament de 14 zile.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea temporară a tratamentului poate fi necesară în funcție de severitatea modificărilor testelor de laborator. Pe baza evaluării clinice, tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă numărul de trombocite, numărul de neutrofile sau nivelul hemoglobinei scad semnificativ.

Întreruperea tratamentului nu trebuie să depășească 3 zile. Tratamentul poate fi reluat prin administrarea tuturor dozelor restante în zile consecutive pentru a completa schema de tratament de 14 zile (de exemplu, dacă administrarea este omisă în zilele 4 și 5, administrarea poate reîncepe în ziua 6 cu doza specifică pentru ziua 4).

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv dacă apar:

- Valori crescute ale enzimelor hepatice (ALT sau AST mai mult de 5 ori LSVN) sau bilirubinei mai mult de 3 ori LSVN
- Limfopenie severă prelungită ($< 0,5 \times 10^9$ limfocite/l, care durează timp de 1 săptămână sau mai mult)

- Scădere relevantă clinic (decizia medicului pe baza datelor individuale ale pacientului) a numărului de trombocite, a numărului de neutrofile sau a nivelului de hemoglobină timp de 3 zile consecutive
- Dezvoltarea unei infecții grave

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4 și 4.8.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice cu Teizeild nu au inclus pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală

Pentru a normaliza expunerea la Teizeild în funcție de greutatea corporală (vezi Doze și pct. 5.2) este necesară dozarea bazată pe aria suprafeței corporale (ASC).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Teizeild la copii cu vârsta sub 8 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Teizeild trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă timp de minimum 30 de minute.

Nu trebuie administrate două doze în aceeași zi.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și sfârșitul prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de eliberare a citokinelor

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC) a fost observat în studiile clinice la pacienții tratați cu teplizumab în timpul perioadei de tratament și timp de 28 de zile după ultima administrare (vezi pct. 4.8). Simptomele SEC au inclus febră, greață, fatigabilitate, cefalee, mialgie, artralgie, ALT crescută, AST crescută și bilirubină totală crescută. Aceste simptome au apărut de obicei în primele 5 zile de tratament cu Teizeild (vezi pct. 4.8).

Pentru atenuarea SEC:

- trebuie administrate antipiretice, antihistaminice și/sau antiemetice înaintea tratamentului (vezi pct. 4.2).
- trebuie monitorizate enzimele hepatice și bilirubina în timpul tratamentului, mai frecvent în prima săptămână. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care apar valori crescute ale ALT sau AST mai mult de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei mai mult de 3 ori LSVN.
- Simptomele de SEC trebuie tratate cu antipiretice, antihistaminice și/sau antiemetice. Dacă se dezvoltă SEC sever, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului timp de 1-2 zile (și dozele restante trebuie administrate în zile următoare pentru a completa schema

de tratament de 14 zile). Dacă SEC nu se ameliorează sau reapare chiar și după pauză, întreruperea tratamentului poate fi justificată.

Infecții grave

La pacienții tratați cu Teizeild au apărut infecții bacteriene și virale, care au inclus gastroenterită, celulită, pneumonie, abces, sepsis (vezi pct. 4.8). Utilizarea Teizeild nu este recomandată la pacienții cu infecție gravă activă sau infecție cronică, alta decât infecțiile cutanate localizate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție în timpul tratamentului și după aceea. Dacă apare o infecție gravă, trebuie administrat un tratament adecvat și administrarea Teizeild trebuie întreruptă.

Limfopenie

În studiile clinice, 75% dintre pacienții tratați cu Teizeild au dezvoltat limfopenie. Pentru majoritatea pacienților care au prezentat limfopenie, numărul limfocitelor a început să se refacă după a cincea zi de tratament și a revenit la valorile anterioare tratamentului în decurs de două săptămâni după încheierea tratamentului și fără întreruperea administrării (vezi pct. 4.8).

Numărul de leucocite trebuie monitorizat pe durata tratamentului. Dacă apare limfopenie severă prelungită ($<0,5 \times 10^9$ celule/l cu durata de 1 săptămână sau mai mult), trebuie întrerupt tratamentul (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții tratați cu Teizeild au apărut reacții de hipersensibilitate acută, care includ boala serului, angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, vărsături și bronhospasm. La cel puțin un pacient au apărut reacții cutanate generalizate și anafilaxie (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de hipersensibilitate severe, trebuie întreruptă utilizarea Teizeild și tratamentul trebuie administrat prompt.

Vaccinări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii atenuate la pacienții tratați cu Teizeild nu a fost studiată. În plus, administrarea Teizeild poate interfera cu răspunsul imun la vaccinare și poate scădea eficacitatea vaccinului.

- Toate vaccinurile din schema de vaccinare conform vârstei trebuie administrate înainte de începerea tratamentului cu Teizeild (vezi pct. 4.2).
- Vaccinurile inactivate sau vaccinurile ARNm nu sunt recomandate în intervalul de 2 săptămâni anterior tratamentului cu Teizeild, în timpul tratamentului sau până la 6 săptămâni după încheierea tratamentului.
- Vaccinurile cu virusuri vii atenuate nu sunt recomandate în intervalul de 8 săptămâni anterior începerii tratamentului cu Teizeild, în timpul tratamentului sau până la 52 de săptămâni după încheierea tratamentului.

Monitorizarea glicemiei

Glicemia, precum și semnele și simptomele de hipoglicemie sau hiperglicemie trebuie monitorizate, iar diabetul zaharat trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din ghidurile de practică curente.

Observații suplimentare

Pacienții nu trebuie să fie diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) sau disglucemie secundară asociată unei afecțiuni diferite de DZ1 (de exemplu, diabet zaharat secundar medicamentos, sau diabet monogenic, sau diabet zaharat secundar intervenției chirurgicale).

Instrumente educaționale/de siguranță

Profesioniștii din domeniul sănătății implicați în abordarea terapeutică a pacienților tratați cu Teizeild trebuie să fie familiarizați cu ghidurile de practică curente pentru utilizarea în siguranță a acestui medicament și să informeze pacienții cu privire la potențialele riscuri asociate cu utilizarea Teizeild.

- Ghid pentru reducerea la minimum a riscurilor pentru profesioniștii din domeniul sănătății: Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghid pentru reducerea la minimum a riscului pentru pacienți: Ghidul pacientului – a se furniza pacienților de către profesioniștii din domeniul sănătății

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. Teizeild se administrează în soluție intravenoasă de clorură de sodiu 0,9% (vezi pct. 6.6).

Polisorbat 80

Acest medicament conține 0,10 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon, echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.

Teizeild trebuie administrat cu precauție la pacienții care utilizează concomitent medicamente asociate cu anomalii hepatice semnificative, citopenii și alți modulatori imuni.

În cazul administrării de Teizeild poate apărea sindromul de eliberare a citokinelor însoțit de o creștere ușoară și tranzitorie a concentrațiilor de IL-6.

Nu este de așteptat ca Teizeild să prezinte niciun fel de interacțiuni medicamentoase relevante mediate de citocromul P450.

Administrarea Teizeild poate afecta răspunsul imun la vaccinare (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu teplizumab și timp de 30 de zile după ultima doză de tratament. Teizeild nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea teplizumab la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Teizeild nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teplizumab se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale sugerează excreția teplizumab în laptele femelelor de șoarece în lactație (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Teizeild și timp de 30 de zile după ultima doză de tratament.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice pentru teplizumab privind efectele asupra fertilității. Fertilitatea și performanța reproductivă nu au fost afectate la femelele și masculii de șoarece tratați cu un substitut de anticorp anti-CD3 de șoarece (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teizeild are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. A fost raportată fatigabilitate (vezi pct. 4.8)

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost limfopenia (75%), leucopenia (58%), neutropenia (37%) și erupțiile cutanate tranzitorii (36%). Cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost sindromul de eliberare a citokinelor (0,9%). Alte reacții adverse grave au inclus creșterea alanin-aminotransferazei (0,2%), creșterea aspartat-aminotransferazei (0,2%), limfopenie (0,2%), neutropenie (0,2%) și infecție (0,2%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse aparute la pacienții din analiza cumulată a siguranței din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 1 pe aparate, sisteme și organe, prezentate pe categorii de frecvență: foarte frecvente: ($\geq 1/10$), frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente: ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare: ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare: ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută: (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Infecții ¹	Reactivarea virusului Epstein-Barr
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie, Trombocitopenie, Leucopenie, Neutropenie, Scăderea hemoglobinei	Eozinofilie		
Tulburări ale sistemului imunitar		Sindrom de eliberare a citokinelor	Hipersensibilitate ¹	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			

Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, greață	Diaree, Durere abdominală		
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei	Valori crescute ale bilirubinei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Erupție cutanată maculo-papulară, Erupție cutanată pruriginoasă, Urticarie, Exfolierea pielii		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, Fatigabilitate	Frisoane		Durere, Îmbolnăvire

¹Raportate ca și reacții adverse grave – vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare a citokinelor (SEC)

În studiul TN-10, SEC a fost raportat la 2% dintre pacienții tratați cu Teizeild.

În totalul de 7 studii clinice, 6% de pacienți tratați cu Teizeild au dezvoltat SEC. La 14% dintre acești pacienți, SEC a fost raportat ca fiind reacție adversă gravă (vezi pct. 4.4). Creșterile transaminazelor hepatice au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Teizeild care au prezentat SEC.

Infecții grave

În studiul TN-10, infecții grave (celulită, gastroenterită, pneumonie, infecții ale plăgilor) au fost raportate la 9% dintre pacienții tratați cu Teizeild.

În cadrul celor 7 studii clinice, au fost raportate infecții grave la 3,1% dintre pacienții tratați cu Teizeild, inclusiv gastroenterită, celulită, pneumonie, abces, sepsis și mononucleoză infecțioasă.

Limfopenie

În studiul TN-10, limfopenia a fost raportată la 73% dintre pacienții tratați cu Teizeild. Cea mai scăzută valoare medie a numărului de limfocite a apărut în ziua 5 de tratament, cu recuperare și revenire la valoarea inițială până în săptămâna 6 (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui grup de 7 studii clinice, limfopenia severă ($< 0,5 \times 10^9$ celule/l) cu durată de 1 săptămână sau mai mult a apărut la 2% dintre pacienții tratați cu Teizeild și la 0,5% dintre pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul din cauza limfopeniei.

Erupție cutanată tranzitorie și reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate la Teizeild în studiul TN-10. Boala serului a fost observată la 2% dintre pacienții tratați cu Teizeild.

În totalul de 7 studii clinice efectuate la pacienți:

- Anafilaxia (cu hipoxie și bronhospasm) a fost observată la un pacient tratat cu Teizeild care a fost spitalizat.

- Angioedemul (periorbital și facial) a fost observat la 0,2% dintre pacienții tratați cu Teizeild.
- Edemul periferic și generalizat a fost raportat la 1,2% dintre pacienții tratați cu Teizeild.
- Erupția cutanată tranzitorie a fost observată la 36% dintre pacienții tratați cu Teizeild. 0,3% dintre pacienții tratați cu Teizeild au avut o erupție cutanată tranzitorie gravă.
- Urticaria a fost raportată la 2,7% dintre pacienții tratați cu Teizeild.
- Reacții de hipersensibilitate au fost raportate la 1% dintre pacienții tratați cu Teizeild. Mai puțin de 0,1% dintre pacienții tratați cu Teizeild au prezentat o reacție de hipersensibilitate gravă.

Hemoglobină scăzută și trombocitopenie

În totalul de 7 studii clinice, scăderea hemoglobinei a fost raportată la 23% dintre pacienții tratați cu Teizeild, iar trombocitopenia a fost raportată la 17% dintre pacienții tratați cu Teizeild; recuperarea a avut loc în decurs de 2 până la 4 săptămâni de tratament. În studiile clinice, 1,2% dintre pacienții tratați cu Teizeild au întrerupt tratamentul din cauza hemoglobinei mai mici de 85 g/l (sau a unei scăderi mai mari de 20 g/l până la o valoare mai mică de 100 g/l) și 1% au întrerupt tratamentul cu Teizeild din cauza numărului de trombocite mai mic de 50×10^9 trombocite/l.

Creșteri ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și bilirubinei au fost observate la pacienții tratați cu Teizeild, atât în contextul SEC, cât și la pacienții fără SEC. La analizele de laborator, 7,8% dintre pacienții tratați cu Teizeild au prezentat o valoare maximă a ALT de peste 3 ori LSVN. În ceea ce privește AST, 5,3% dintre pacienții tratați cu Teizeild au prezentat o valoare maximă a AST mai mare de 3 ori decât LSVN. Majoritatea creșterilor enzimelor hepatice au fost tranzitorii și s-au remis la 1-2 săptămâni după tratament.

Imunogenitate

Incidența observată a anticorpilor anti-medicament (AAM) depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului. Diferențele dintre metodele de testare împiedică comparațiile semnificative ale incidenței anticorpilor anti-medicament în studiile descrise mai jos cu incidența anticorpilor anti-medicament în alte studii.

În studiul controlat cu placebo la pacienți cu vârsta de 8 ani și peste, cu DZ1 în stadiul 2 (Studiul TN-10) (vezi pct. 5.1), aproximativ 57% dintre pacienții tratați cu Teizeild au dezvoltat anticorpi anti-teplizumab emergenți tratamentului, dintre care 46% au dezvoltat anticorpi neutralizanți.

Pe baza datelor disponibile, nu se pot formula concluzii definitive pentru a caracteriza efectele AAM asupra farmacocineticii, farmacodinamicii sau eficacității Teizeild.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite date privind imunogenitatea la copiii cu vârsta sub 8 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică privind supradozajul cu teplizumab.

Nu există un antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu Teizeild. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru semne sau simptome de reacții adverse, și trebuie luate imediat toate măsurile adecvate. Trebuie aplicată evaluarea clinică a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antidiabetice, codul ATC: A10XX01

Mecanism de acțiune

Teplizumab se leagă de CD3 (un antigen de suprafață prezent pe limfocitele T) și întârzie progresia bolii la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 în stadiul 2. Mecanismul poate implica semnalizare agonistă parțială, care duce la dezactivarea limfocitelor T CD8+ autoreactive și reducerea distrugerii celulelor beta mediată imun. Teplizumab crește numărul de celule T CD8+ cu semne de epuizare în sângele periferic.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au arătat că teplizumab se leagă de moleculele CD3 de pe suprafața ambelor tipuri de celule T CD4+ și CD8+ în timpul tratamentului, cu internalizarea complexului teplizumab/CD3 de pe suprafața celulelor T. Efectele farmacodinamice includ limfopenie tranzitorie cu o reducere a numărului de celule T circulante, cu un minim în a 5-a zi de administrare, în timpul unui ciclu de tratament cu teplizumab de 14 zile (vezi pct. 4.4). Relația expunere-răspuns la teplizumab și răspunsul farmacodinamic privind siguranța și eficacitatea teplizumab în timp nu au fost complet evaluate.

Populația țintă de pacienți

Teplizumab este indicat la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care sunt diagnosticați cu DZ1 în stadiul 2.

Stadiul 2 al DZ1 confirmat prin:

- Cel puțin doi autoanticorpi pozitivi anti-insule pancreatice
- Disglucemie fără hiperglicemie evidentă

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea teplizumabului a fost investigată în următorul studiu clinic:

Studiul TN-10

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, determinat de evenimente, efectuat la 76 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 49 de ani, cu DZ1 în stadiul 2. DZ1 în stadiul 2 a fost definit ca având:

1. Doi sau mai mulți dintre următorii autoanticorpi ai insulelor pancreatice:
 - Autoanticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic 65 (GAD)
 - Autoanticorpi anti-insulină (IAA)
 - Autoanticorpi anti-antigen 2 asociați insulinomului (IA-2A)
 - Autoanticorpi anti-transportor de zinc 8 (ZnT8)
 - Autoanticorpi anti-celule insulare pancreatice (ICA)
2. Disglucemie la testarea toleranței orale la glucoză

În acest studiu, pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra teplizumab sau placebo o dată pe zi, prin perfuzie intravenoasă, timp de 14 zile. Cele 2 grupuri de tratament au fost:

- Grupul 1: Doze intravenoase zilnice de 51 micrograme/m², 103 micrograme/m², 207 micrograme/m² și 413 micrograme/m² în zilele de studiu 0 până la 3, respectiv, și 1 doză

de 826 micrograme/m² în fiecare dintre zilele de studiu 4 până la 13. Doza totală pentru tratamentul de 14 zile a fost de aproximativ 9 034 micrograme/m².

- Grupul 2: Doar placebo intravenos.

Pacienții din grupul tratat cu teplizumab au avut o expunere totală la medicament comparabilă cu expunerea totală la medicament obținută cu doza totală recomandată de teplizumab (vezi pct. 4.2). Criteriul final principal de evaluare a eficacității în acest studiu a fost timpul de la randomizare până la dezvoltarea diagnosticului de stadiu 3 al DZ1.

Caracteristici inițiale ale pacientului

În acest studiu, 45% au fost femei și vârsta mediană a fost de 14 ani (72% au avut vârsta < 18 ani). Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Caracteristicile inițiale ale pacienților adulți și copii cu vârsta de 8 ani și peste cu DZ1 în stadiul 2 (Studiul TN-10)¹

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Grupa de vârstă		
≥ 18 ani	34%	19%
< 18 ani	66%	81%
Cvartilele grupului de vârstă pediatrică		
8 până la < 11 ani	21%	25%
11 până la < 14 ani	27%	31%
14 până la < 18 ani	18%	25%
Glicemie, mg/dl²		
mediană (min, max)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minute, mediană (min, max)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minute mediană (min, max)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minute mediană (min, max)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minute mediană (min, max)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediană (min, max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
Atât DR3, cât și DR4	25%	22%
Numai DR3	23%	25%
Numai DR4	36%	44%
Nici DR3, nici DR4	11%	9%
Neanalizat	5%	0
Autoanticorpi de tip pozitiv		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%
Autoanticorpi pozitivi (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%

¹Populația în intenție de tratament (ITT)

²Datele referitoare la glucoză sunt aria de sub valorile curbei timp-concentrație (ASC) din testul de toleranță la glucoză administrat oral.

Abrevieri: HbA1c=hemoglobină A1c, DS=deviație standard, HLA = antigen leucocitar uman, GAD65=autoanticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic 65, IAA=autoanticorpi anti-insulină,

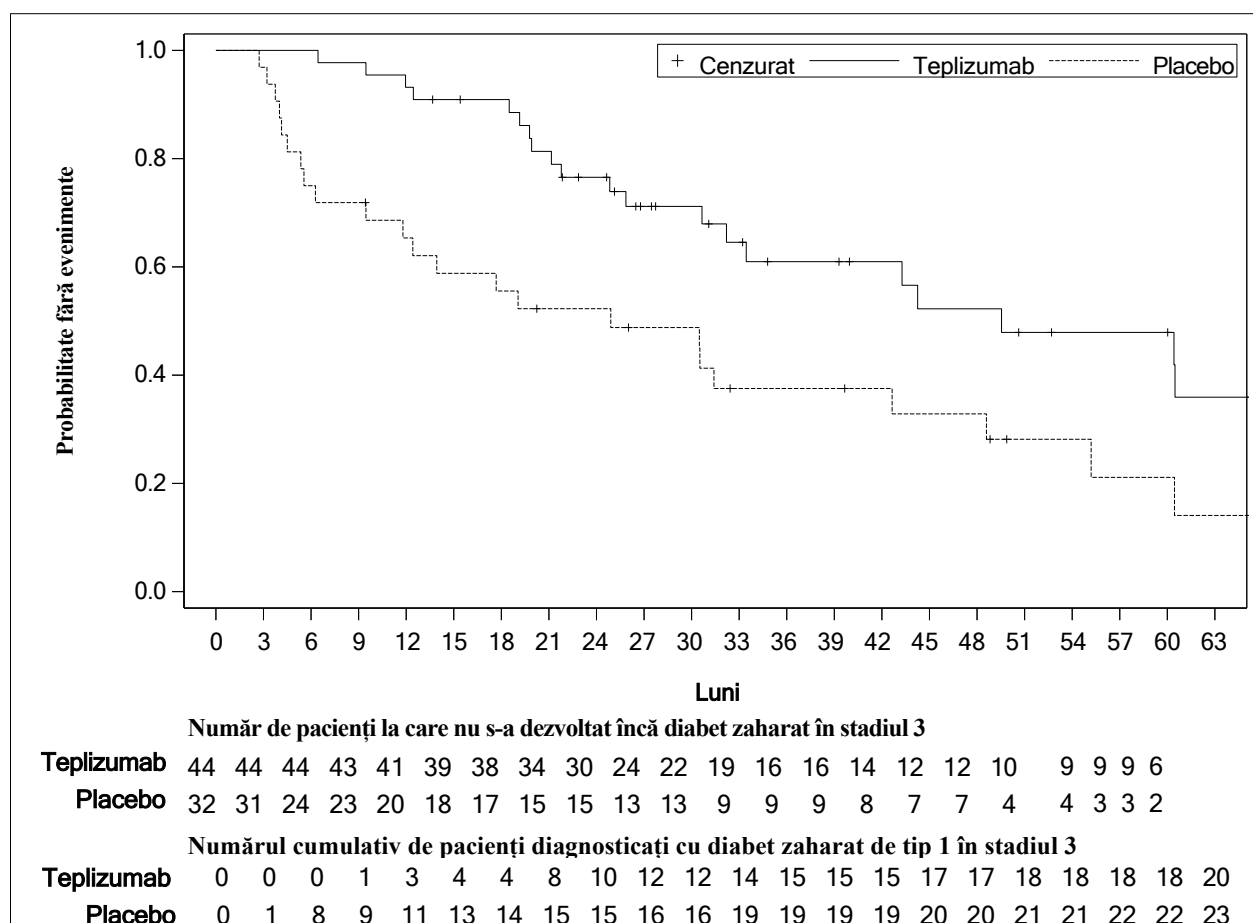
IA-2A=autoanticorpi anti-antigen 2 asociați insulinomului, ZnT8=autoanticorpi anti-transportor de zinc 8, ICA=autoanticorpi anti-celulele insulare.

Rezultate privind eficacitatea

În studiul TN-10, DZ1 în stadiul 3 a fost diagnosticat la 20 (45%) dintre pacienții tratați cu teplizumab și la 23 (72%) dintre pacienții tratați cu placebo. Un model Cox de risc proporțional, stratificat în funcție de vârstă și statusul testului de toleranță la glucoză administrat oral la randomizare, a arătat că timpul median de la randomizare până la diagnosticul de DZ1 în stadiul 3 a fost de 50 de luni în grupul tratat cu teplizumab și de 25 de luni în grupul la care s-a administrat placebo, pentru o diferență de 25 de luni. Cu un timp median de urmărire de 51 luni, tratamentul cu teplizumab a determinat o întârziere semnificativă statistic a dezvoltării DZ1 în stadiul 3, rata de risc 0,41 (ÎI 95%: 0,22 până la 0,78; $p=0,0066$) (Figura 1).

Studiul TN-10 nu a fost conceput pentru a evalua dacă există diferențe în ceea ce privește eficacitatea între subgrupuri pe baza caracteristicilor demografice sau a caracteristicilor bolii la momentul inițial.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a timpului până la diagnosticarea DZ1 în stadiul 3 la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, cu DZ1 în stadiul 2 în funcție de grupul de tratament (Studiul TN-10)¹



¹Populația în intenție de tratament ITT

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Teizeild care conține teplizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu diabet zaharat în stadiul 3, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică

(PIP) EMEA-000524-PIP02-24 în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este de așteptat să fie atinse concentrații la starea de echilibru pentru teplizumab în timpul celor 14 zile de tratament cu teplizumab.

Absorbție

Nu există informații privind absorbția deoarece teplizumab se administrează intravenos.

Distribuție

Nu au fost efectuate studii privind legarea de proteine deoarece teplizumab este un anticorp monoclonal.

Metabolizare

Este de așteptat ca teplizumab să fie metabolizat în peptide mici pe căi catabolice.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare aparent al teplizumab este de aproximativ 3 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica teplizumab în funcție de vârstă (între 8 și 35 de ani).

Sex

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica teplizumab în funcție de sex.

Rasă

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic privind farmacocinetica teplizumab în funcție de grupurile etnice și rasele umane (caucaziană, asiatică).

Greutatea corporală

Stabilirea dozei pe baza ASC normalizează expunerea la teplizumab în funcție de greutatea corporală.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea farmacocineticii teplizumab la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea farmacocineticii teplizumab la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica teplizumabului la copiii cu vârsta sub 8 ani nu a fost stabilită.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului genotoxic, inclusiv mutagen, al teplizumabului. Fiind un anticorp, nu este de așteptat ca teplizumab să interacționeze direct cu ADN-ul. Nu au fost

efectuate studii pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogen al teplizumabului. Pe baza evaluării dovezilor semnificative și a activității imunomodulatoare pe termen lung propuse, nu se poate exclude complet un risc foarte scăzut de carcinogenitate.

Toxicitate asupra dezvoltării și reproducerii

Studiile non-clinice efectuate pe șoareci utilizând un anticorp surogat îndreptat împotriva CD3 murin indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii și dezvoltării embrionare/fetale.

Într-un studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale la femelele gestante de șoarece, prin injecție subcutanată la doze de 0, 0,03, 0,3 sau 20 mg/kg în zilele de gestație 6, 10 și 14, creșterea pierderii post-implantare a apărut în grupul tratat cu 20 mg/kg, în prezența toxicității materne.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre- și postnatale la femele gestante de șoarece, cu administrare la interval de 3 zile din ziua 6 de gestație până în ziua 19 de lactație, la doze de 0, 0,3, 3 sau 20 mg/kg, nu s-a observat toxicitate maternă sau o incidență crescută a pierderii post-implantare. S-au observat reduceri ale populațiilor de celule T și creșteri ale celulelor B, precum și o reducere a răspunsului imun adaptativ la hemocianina cu laturi cu orificiu cheie (KLH) la pui în zilele postnatale 35 și 84 la 20 mg/kg. Anticorpul surogat a fost prezent în serul puilor la o valoare mai mică de 1,5% din cea a serului matern la doza mare. S-a observat o tendință de reducere a fertilității la puii femelelor cărora li s-a administrat o doză de 20 mg/kg.

Fertilitatea și performanța reproductivă nu au fost afectate la femelele și masculii de șoarece cărora li s-a administrat un anticorp surogat anti-CD3 murin administrat pe cale subcutanată în doze de până la 20 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu dibazic
Fosfat de sodiu monobazic
Polisorbat 80 (E 433)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Teizeild nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Materiale incompatibile:

- Pungi pentru perfuzie intravenoasă din copolimer de etilenă-propilenă (EPC) și polipropilenă (PP)
- Seturi de perfuzie protejate de lumină
- Pentru doze de Teizeild < 68 micrograme: polietilenă (PE) și amestec de poliolefină (PO).

Acest medicament trebuie preparat și administrat conform instrucțiunilor de la pct. 4.2 și pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După diluare

Pungi pentru perfuzie intravenoasă (i.v.)

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată a soluției diluate de medicament. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Pompe de perfuzii (infuzomate)

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la frigider (2 °C până la 8 °C), urmate de cel mult 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată a produsului. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 12 ore la frigider (2 °C până la 8 °C), urmate de cel mult 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Teizeild este disponibil într-un flacon din sticlă borosilică de tip 1, cu capacitatea de 2 ml, cu dop din cauciuc butilic și sigilat cu capsă din aluminiu, cu un capac colorat, detașabil, din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj de 1, 10 sau 14 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea pentru administrare intravenoasă

- Trebuie să diluați Teizeild înainte de utilizare. Aceasta necesită un proces de diluare în două etape.
- În vederea pregătirii pentru diluare, inspectați vizual flaconul înainte de utilizare (soluția trebuie să fie limpede și incoloră). Nu utilizați dacă observați prezența de particule sau modificări de culoare.
- Preparați utilizând o metodă aseptică. Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare și pentru o singură doză.
- Începeți perfuzarea imediat după diluare. Dacă nu este utilizată imediat, păstrați soluția diluată pentru perfuzie (vezi pct. 6.3).

Pasul 1: Diluarea inițială (1:10)

- Pregătiți 18 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în:
 - Flacon din sticlă steril
 - sau

Pungă de perfuzie sterilă din policlorură de vinil (PVC) cu di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP)

sau

- Seringă sterilă (polipropilenă (PP), policarbonat (PC) sau sticlă)
 - Îndepărtați capacul de pe flacon – acesta este momentul începerii preparării (vezi pct. 6.3).
- Conform cerințelor de dozare bazate pe ASC (de exemplu $>1,94 \text{ m}^2$), pot fi necesare câte două (2) flacoane Teizeild începând din ziua 5 până în ziua 14.
- În acest caz, pentru a vă asigura că doza completă pentru fiecare zi este conținută într-o pungă de perfuzie:
- Pregătiți două (2) soluții de diluare
 - Adăugați volumul cumulat pentru doza calculată într-o singură pungă de perfuzie sau seringă
 - Scoateți 2 ml de Teizeild din flacon și adăugați-i încet în cei 18 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Amestecați ușor răsturnând încet flaconul sau rotind punga de perfuzie sau seringă. Soluția diluată rezultată de 20 ml conține teplizumab 100 micrograme (mcg)/ml.
 - Calculați aria suprafeței corporale (ASC) a pacientului (de exemplu, utilizând formula Mosteller) înaintea tratamentului.
 - Folosind aria suprafeței corporale (ASC) a pacientului, calculați doza în funcție de ziua de tratament (vezi pct. 4.2).

$$\text{Doza (x mcg)} = \text{Nivelul dozei zilnice} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{ASC (m}^2\text{)}$$

- Calculați volumul soluției Teizeild 100 mcg/ml (preparată la Pasul 1) care urmează să fie diluată în continuare la Pasul 2.

$$\text{Volumul diluției inițiale, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Doza (x mcg)}}{100}$$

Pasul 2: Diluarea finală

Există două metode diferite pentru administrarea intravenoasă a diluției finale: pungă de perfuzie sau infuzomat (pompă de perfuzie cu seringă). Calculați corect dozele în funcție de metoda selectată.

- Pungă de perfuzie pentru administrare intravenoasă:
 - Utilizând o seringă de mărime corespunzătoare (de exemplu, 5 ml), extrageți din soluția de 100 mcg/ml volumul de soluție diluată necesar pentru doza calculată din ziua respectivă (vezi Pasul 1: Diluarea inițială (1:10)).
 - Adăugați lent conținutul seringii care conține doza într-o pungă de perfuzie din PVC cu DEHP care conține 25 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Mișcați ușor punga de perfuzie pentru a vă asigura că soluția este suficient de bine amestecată. A nu se agita.
 - Durată minimă de administrare a perfuziei este de 30 de minute. Rata poate fi încetinită în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- Infuzomat cu seringă (PP, PC sau sticlă) pentru perfuzie intravenoasă [Interval de concentrație 15 mcg/ml până la 60 mcg/ml]:
 - Calculați volumul maxim ce poate fi administrat pentru doza calculată (în funcție de ziua de tratament, doză și ASC a pacientului), utilizând o concentrație minimă de perfuzie de 15 mcg/ml.

$$\text{Volum}_{\text{perfuzie}}(\text{ml}) = \frac{\text{Doza (x mcg)}}{\text{Concentrație minimă de perfuzie 15 mcg/ml}}$$

- Calculați volumul de ser fiziologic ce trebuie adăugat în seringă pentru perfuzie:

- a) Dacă volumul maxim calculat ce urmează a fi administrat este ≤ 60 ml:

$$\text{Volum}_{\text{Ser fiziologic}}(\text{ml}) = \text{Volum}_{\text{perfuzie}}(\text{ml}) - \text{Volum}_{\text{diluție inițială, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Dacă volumul maxim calculat pentru administrare depășește 60 ml – volumul maxim de perfuzie este limitat la 60 ml.

$$\text{Volum}_{\text{Ser fiziologic}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volum}_{\text{diluție inițială, 1:10}}(\text{ml})$$

- Măsurați volumul corespunzător de ser fiziologic și transferați-l în seringă de perfuzie.
- Folosind o seringă de dimensiune adecvată (de exemplu 5 ml), aspirați volumul soluției diluate Teizeild calculat anterior (vezi volumul diluției inițiale, raport 1:10) și adăugați-l în seringă de perfuzie.
- Mișcați ușor seringă de perfuzie pentru a vă asigura că soluția se omogenizează suficient. Nu agitați.
- Conectați seringă de perfuzie la pompa de perfuzie. Pompa de perfuzie cu seringă trebuie să permită viteze de perfuzie de până la 1 ml/oră.
- Porniți infuzomatul (pompa de perfuzie cu seringă) – **nu acționați manual seringă**. Calculați rata de perfuzare pentru a asigura o durată minimă de 30 de minute. Rata maximă a perfuziei trebuie să fie de 2 ml/min (maximum 120 ml/oră). Viteza efectivă va varia în funcție de volumul de perfuzat, după cum este prezentat mai jos.

$$\text{Viteza de perfuzie (ml/minute)} = \frac{\text{Volum}_{\text{perfuzie}}(\text{ml})}{30 \text{ minute}}$$

- Administrarea perfuziei are o durată minimă de 30 de minute. Rata poate fi încetinită în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Acești pași pot fi urmați dacă se utilizează un flacon steril de sticlă pentru prepararea soluției diluate, în locul unei seringi (pentru perfuzie intravenoasă prin infuzomat). Se va calcula un volum suplimentar de soluție perfuzabilă.

Eliminarea

Soluția diluată de Teizeild rămasă neutilizată în punghă de perfuzie din PVC cu DEHP, seringă sau flaconul steril din sticlă trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1998/001

EU/1/25/1998/002

EU/1/25/1998/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscurilor (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Teizeild în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să ajungă la un acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și

formatului programului educațional, care include canalele de comunicare, modalitățile de distribuție și oricare alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop furnizarea de informații referitoare la riscurile asociate cu utilizarea Teizeild și la modul de gestionare a acestora.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Teizeild, toți profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pacienții/îngrijitorii care se preconizează că vor prescrie, elibera, utiliza Teizeild au acces la/primesc următorul mesaj educațional/de consiliere privind siguranța, care trebuie diseminat prin intermediul organismelor profesionale:

- Ghid pentru reducerea la minimum a riscurilor pentru profesioniștii din domeniul sănătății:
Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghid pentru reducerea la minimum a riscului pentru pacienți: Ghidul pacientului

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Obiectivul este să se asigure (la prescrierea și inițierea tratamentului cu teplizumab) o discuție între profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu/tratează și pacient/reprezentantul legal cu privire la informații specifice și recomandări importante legate de tratamentul cu teplizumab. Acestea se referă la următoarele motive de îngrijorare privind siguranța:

- Sindrom de eliberare a citokinelor,
- Limfopenie,
- Infecții severe.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății include următoarele elemente cheie:

- Informații referitoare la necesitatea de a premedica pacienții, de a monitoriza hemoleucograma totală, enzimele hepatice înainte, în timpul sau după tratament,
- Recomandări privind vaccinarea înainte sau după tratament.

Ghidul pacientului

Obiectivul acestui ghid este ca pacienții tratați cu teplizumab și reprezentantul legal al acestora să cunoască riscurile asociate cu utilizarea teplizumabului și să poată recunoaște semnele și simptomele care indică aceste riscuri.

În momentul inițierii tratamentului, ghidul pentru pacient va fi înmănat de către profesioniștii din domeniul sănătății pacientului/reprezentantului legal (pe care pacientul trebuie să îl păstreze și să îl poată partaja cu alți profesioniști din domeniul sănătății implicați în tratamentul său). Profesioniștii din domeniul sănătății pot să descarce ghidul pacientului în acele țări în care este disponibil. Ghidul pentru pacient ajută pacientul să identifice următoarele motive de îngrijorare privind siguranța:

- Sindrom de eliberare a citokinelor,
- Limfopenie,
- Infecții severe.

Ghidul pacientului include următoarele elemente cheie:

- Informații pentru educarea pacientului cu privire la semnele/simptomele care ar putea indica aceste riscuri și pentru a informa imediat medicul sau asistenta medicală dacă acestea apar,
- Recomandări pentru vaccinări înainte sau după tratament,
- Recomandarea ca pacienții/reprezentantul legal să citească cu atenție prospectul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Teizeild 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
teplizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține teplizumab 2 mg în 2 ml concentrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, polisorbit 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon, 2 mg/2 ml
10 flacoane, 2 mg/2 ml
14 flacoane, 2 mg/2 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
[QR code trebuie inclus]
teizeild.info.sanofi

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1998/001 1 flacon

EU/1/25/1998/002 10 flacoane

EU/1/25/1998/003 14 flacoane

13. SERIE DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Teizeild 1 mg/ml concentrat steril
teplizumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Teizeild 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă teplizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Teizeild și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Teizeild
3. Cum să utilizați Teizeild
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Teizeild
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Teizeild și pentru ce se utilizează

Teizeild este un medicament care conține substanța activă teplizumab. Teplizumab este un anticorp monoclonal, un tip de proteină concepută să recunoască ținta și să se atașeze de ea.

Teizeild este utilizat la adulți și copii cu vârsta de 8 ani și peste, care sunt diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1) în stadiul 2. Acesta este utilizat pentru a întârzia debutul stadiului 3 al DZ1 la acești pacienți.

Diabetul zaharat de tip 1 (DZ1) este o boală autoimună care apare atunci când sistemul dumneavoastră imunitar atacă în mod eronat celulele din pancreas (numite celule beta) care produc insulină (un hormon care controlează cantitatea de glucoză [zahăr] din sânge). În timp, acest lucru duce la o lipsă completă de insulină în organism.

DZ1 se dezvoltă în trei etape. În stadiul 1 al DZ1, valoarea glicemiei dumneavoastră este normală și nu aveți alte simptome. În stadiul 2 al DZ1, valoarea glicemiei dumneavoastră începe să crească și devine anormală. În stadiul 3 al DZ1, organismul dumneavoastră nu mai poate produce suficientă insulină pe cont propriu pentru a vă controla glicemia și trebuie să urmați tratament cu insulină pentru a controla boala.

Înainte de începerea tratamentului cu Teizeild medicul dumneavoastră va confirma că aveți DZ1 în stadiul 2, asigurându-se că prezentați rezultate pozitive la testarea pentru 2 sau mai mulți autoanticorpi (un tip de proteine produse de sistemul imunitar care indică distrugerea autoimună a celulelor beta din pancreas) și aveți disglucemie fără niveluri persistente crescute de zahăr în sânge (hiperglicemie evidentă).

Substanța activă din Teizeild, teplizumab, se leagă de o moleculă activatoare de pe suprafața celulelor T (un tip de celule albe din sânge) cunoscută sub numele de CD3. Prin legarea de CD3, teplizumab inactivează celulele T care atacă și distrug celulele beta, ceea ce ajută la păstrarea funcției celulelor beta și încetinește evoluția DZ1.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care acționează Teizeild sau despre tratamentul dumneavoastră cu Teizeild, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Teizeild

Nu trebuie să vi se administreze Teizeild

- dacă sunteți alergic la teplizumab sau la oricare din celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Informați medicul, asistenta medicală sau farmacistul despre toate afecțiunile dumneavoastră medicale înainte de a vi se administra Teizeild, inclusiv dacă:

- aveți o infecție gravă - o infecție care nu se vindecă sau continuă să reapară.
- ați fost vaccinat sau urmează să fiți vaccinat. Teizeild poate afecta eficacitatea unui vaccin. Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului că sunteți tratat cu Teizeild înainte de a vi se administra un vaccin. În funcție de tipul de vaccin, medicul dumneavoastră vă va spune când vi se poate administra în siguranță orice vaccin înainte și după tratamentul cu Teizeild.

După ce vi s-a administrat Teizeild

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- Febră, greață, oboseală, durere de cap, durere musculară (mialgie), durere articulară (artralgie) sau creșterea enzimelor hepatice în sânge, care pot fi semne și simptome ale unei afecțiuni grave, numită sindrom de eliberare a citokinelor (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Febră, frisoane, oboseală, greață, vărsături, tuse, dificultăți de respirație, durere în piept, ganglioni limfatici umflați sau o umflătură dureroasă și caldă la atingere (abces). Acestea pot fi simptome ale unei infecții (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, durere articulară, umflare, mâncărime, amețelă, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau umflarea limbii și buzelor. Acestea pot fi simptome ale unor reacții alergice (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Teizeild vă poate scădea numărul de limfocite, un tip de celule albe din sânge, care luptă contra infecțiilor (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Medicul dumneavoastră vă va recomanda analize de sânge pentru a verifica funcția ficatului și hemoleucograma completă înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Teizeild.

Ghidul pacientului

Veți primi de la medicul dumneavoastră Ghidul pacientului cu informații despre reacțiile adverse și simptomele care pot apărea, și instrucțiuni despre ce trebuie să faceți la apariția acestora. Citiți-l cu atenție și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări despre tratamentul dumneavoastră.

Copii

Siguranța și eficacitatea Teizeild la copii cu vârsta sub 8 ani nu au fost stabilite.

Teizeild împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau intenționați să utilizați alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Teizeild poate dăuna copilului dumneavoastră nenăscut.

- Teizeild nu este recomandat în timpul sarcinii, și la femei care pot avea copii și nu utilizează metode contraceptive (pilula anticoncepțională).

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă Teizeild trece în laptele matern și dacă poate dăuna copilului dumneavoastră.

- Se recomandă să opriți alăptarea în timpul tratamentului cu Teizeild și timp de 30 de zile după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Teizeild are efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă simțiți oboseală intensă (fatigabilitate) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje înainte de a informa medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

Teizeild conține sodiu și polisorbat 80

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu într-un flacon, adică este practic „fără sodiu”.

Acest medicament conține 0,10 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon ceea ce este echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Teizeild

Teizeild trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății care poate asigura asistență medicală adecvată necesară în cazul unor reacții adverse grave. Teizeild se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, i.v (prin picurare într-o venă).

Medicul dumneavoastră vă va stabili doza de Teizeild pe baza suprafeței corporale, care reprezintă o modalitate de a măsura aria suprafeței totale a pielii.

Cât de des se administrează Teizeild

Vi se va administra o perfuzie o dată pe zi, timp de 14 zile. Fiecare perfuzie va dura minimum 30 de minute.

În primele 5 zile de tratament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra alte medicamente pe cale orală pentru a scădea riscul apariției sindromului de eliberare a citokinelor.

Aceste medicamente includ:

- ibuprofen sau naproxen – sau alte medicamente pentru febră, cum este paracetamolul
- un antihistaminic – un medicament utilizat pentru tratarea alergiilor
- un medicament pentru greață.

Dacă vi se administrează mai mult Teizeild decât trebuie

Dacă vi se administrează prea mult Teizeild, medicul dumneavoastră vă va trata și monitoriza oricare reacții adverse pe care le-ați putea avea.

Dacă omiteți o perfuzie cu Teizeild

Dacă omiteți o perfuzie programată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va continua tratamentul în următoarea zi programată. Nu vi se vor administra 2 perfuzii în aceeași zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul și după tratamentul cu Teizeild, medicul sau asistenta medicală vor verifica dacă aveți reacții adverse grave, precum și alte reacții adverse, și vă vor oferi tratamentul necesar.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicul dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Scăderea numărului de limfocite (un tip de celule albe), evidențiată la analizele de sânge.

- Această modificare poate să apară după prima doză, și vă poate afecta modul în care organismul luptă împotriva infecțiilor.
- Scăderea de durată și mult mai severă a numărului de limfocite vă face mai sensibil la infecții (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Teizeild”).
- Numărul limfocitelor dumneavoastră trebuie să revină la normal după a cincea doză de Teizeild.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC)

Semnele și simptomele pot apărea în primele 5 zile de tratament și pot include:

- febră
- senzație de oboseală
- durere musculară și articulară
- greață
- durere de cap
- enzime hepatice crescute și bilirubină crescută (un compus apărut prin descompunerea celulelor roșii din sânge) din sângele dumneavoastră.

Cu frecvență necunoscută (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Infecții, cu simptome precum febră, frisoane, oboseală, greață, vărsături, tuse, dificultăți de respirație, durere în piept, ganglioni limfatici umflați sau o umflătură dureroasă și caldă la atingere (abces)
- Hipersensibilitate, cu simptome precum urticarie, erupție trecătoare pe piele, durere în articulații, sau umflare, mâncărime, amețală, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau umflarea limbii și buzelor.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Niveluri scăzute de trombocite, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- Niveluri scăzute de neutrofile, un tip de celule albe din sânge (neutropenie)

- Niveluri scăzute de celule albe din sânge (leucopenie)
- Scăderea nivelului de hemoglobină (proteina din celulele roșii din sânge care transportă oxigenul în corp)
- Durere de cap
- Vărsături
- Greață
- Creșterea valorilor enzimelor hepatice
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Febră
- Senzație de oboseală intensă (fatigabilitate)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Niveluri crescute de eozinofile, un tip de celule albe din sânge (eozinofilie)
- Diaree
- Durere la nivelul abdomenului
- Creșterea nivelurilor de bilirubină
- Mâncărime pe piele
- Umflături roșii și însoțite de mâncărimi (urticarie)
- Desprinderea stratului superficial al pielii
- Frisoane

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Mononucleoză infecțioasă (reactivarea virusului Epstein-Barr)
- Durere
- Îmbolnăvire

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă pot întrerupe sau opri tratamentul dacă aveți probleme cu ficatul, aveți o infecție gravă, sau dacă numărul de celule din sângele dumneavoastră rămâne prea mic.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Teizeild

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili pentru depozitarea acestui medicament și eliminarea adecvată a oricărui rest de medicament neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). Nu congelați flacoanele.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra în poziție verticală.

După diluare

Pungi pentru perfuzie intravenoasă (i.v.)

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a soluției în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată a soluției diluate. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de depozitare a soluției în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, și nu trebuie să depășească 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Pompe de perfuzii (infuzomate)

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a soluției în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la frigider (2 °C până la 8 °C), și în continuare nu mai mult 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată a soluției diluate. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de depozitare a soluției în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, și nu trebuie să depășească 12 ore la frigider (2 °C până la 8 °C), și în continuare nu mai mult de 6 ore la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Nu aruncați medicamentele pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Teizeild

- Substanța activă este teplizumab.
- Un flacon conține teplizumab 2 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, polisorbit 80 (E 433), clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Teizeild conține sodiu și polisorbit 80”).

Cum arată Teizeild și conținutul ambalajului

Teizeild este un concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon (1 mg/ml). Este o soluție limpede, incoloră.

Teizeild este disponibil într-o cutie care conține 1, 10 sau 14 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vízor ehf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea pentru administrare intravenoasă

- Trebuie să diluați Teizeild înainte de utilizare. Aceasta necesită un proces de diluare în două etape.
- În vederea pregătirii pentru diluare, inspectați vizual flaconul înainte de utilizare (soluția trebuie să fie limpede și incoloră). Nu utilizați dacă observați prezența de particule sau modificări de culoare.
- Preparați utilizând o metodă aseptică. Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare și conține o singură doză.
- Începeți perfuzia imediat după diluare. Dacă nu este utilizată imediat, păstrați soluția diluată pentru perfuzie (vezi secțiunea „Cum se păstrează Teizeild” din prospect).

Pasul 1: Diluarea inițială (1:10)

- Pregătiți 18 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un:
 - Flacon din sticlă steril
 - sau
 - Pungă de perfuzie sterilă din policlorură de vinil (PVC) cu di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP)
 - sau
 - Seringă sterilă (polipropilenă (PP), policarbonat (PC) sau sticlă)
- Îndepărtați capacul de pe flacon – acesta este momentul de început al preparării.

Conform cerințelor de dozare bazate pe SC (de exemplu >1,94 m²), pot fi necesare două (2) flacoane Teizeild pentru zilele 5 până la 14.

În acest caz, pentru a vă asigura că doza completă pentru fiecare zi este conținută într-o (1) pungă de perfuzie:

- Pregătiți două (2) soluții de diluare
- Adăugați volumul cumulat pentru doza calculată într-o singură pungă de perfuzie sau seringă

- Scoateți 2 ml de Teizeild din flacon și adăugați-i încet în cei 18 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Amestecați ușor răsturnând încet flaconul sau rotind punga de perfuzie sau seringă. Soluția diluată rezultată de 20 ml conține teplizumab 100 micrograme (mcg)/ml.
- Calculați aria suprafeței corporale (ASC) a pacientului (de exemplu, utilizând formula Mosteller) înaintea tratamentului.
- Folosind aria suprafeței corporale (ASC) a pacientului, calculați doza în funcție de ziua de tratament (vezi pct. 4.2).

$$\text{Doza (x mcg)} = \text{Nivel doză zilnică} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{ASC (m}^2\text{)}$$

- Calculați volumul de soluție de Teizeild 100 mcg /ml (preparată la Pasul 1) care urmează să fie diluată în continuare la Pasul 2.

$$\text{Volumul diluției inițiale, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Doza (x mcg)}}{100}$$

Pasul 2: Diluarea finală

Există două metode diferite pentru administrarea intravenoasă a soluției finale diluate: pungă de perfuzie sau infuzomat (pompă de perfuzie cu seringă). Determinați corect dozele, în funcție de metoda aleasă.

- Pungă de perfuzie pentru administrare intravenoasă:
 - Utilizând o seringă de mărime corespunzătoare (de exemplu, 5 ml), extrageți volumul de soluție diluată de Teizeild necesar pentru doza calculată din ziua respectivă din soluția de 100 mcg /ml (vezi Pasul 1: Diluarea inițială [1:10]).
 - Adăugați lent conținutul seringii, care conține doza, într-o pungă de perfuzie din PVC cu DEHP care conține 25 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Mișcați ușor punga de perfuzie pentru a vă asigura că soluția se amestecă suficient. A nu se agita.
 - Administrarea perfuziei are o durată minimă de 30 de minute. Rata poate fi încetinită în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- Infuzomat cu seringă (PP, PC sau sticlă) pentru perfuzie intravenoasă [interval de concentrație 15 mcg/ml până la 60 mcg/ml]:
 - Calculați volumul maxim care poate fi administrat pentru doza calculată (în funcție de ziua de tratament, doză și ASC a pacientului), utilizând cea mai mică concentrație de soluție perfuzabilă de 15 mcg/ml.

$$\text{Volum}_{\text{Perfuzie}}(\text{ml}) = \frac{\text{Doza (x mcg)}}{\text{Concentrație minimă de perfuzie 15 mcg/ml}}$$

- Calculați volumul de ser fiziologic care trebuie adăugat în seringă infuzomatului:
 - a) Dacă volumul maxim calculat ce urmează a fi administrat este ≤ 60 ml:

$$\text{Volum}_{\text{Ser fiziologic}}(\text{ml}) = \text{Volum}_{\text{Perfuzie}}(\text{ml}) - \text{Volum}_{\text{diluție inițială, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Dacă volumul maxim calculat pentru administrare depășește 60 ml – volumul maxim de perfuzie este limitat la 60 ml.

$$\text{Volum}_{\text{Ser fiziologic}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volum}_{\text{diluție inițială, 1:10}}(\text{ml})$$

- Măsurați volumul corespunzător de ser fiziologic și transferați-l în seringă infuzomatului.
- Folosind o seringă de dimensiune adecvată (de exemplu, 5 ml), aspirați volumul de soluție diluată de Teizeild calculat anterior (vezi volumul diluției inițiale, raport 1:10) și adăugați-l în seringă pentru perfuzie.
- Mișcați ușor seringă de perfuzie pentru a vă asigura că soluția se omogenizează suficient. Nu agitați.
- Conectați seringă la infuzomat. Pompa de perfuzie trebuie să permită rate de perfuzie mici de cel mult 1 ml/oră.
- Porniți pompa de perfuzie – **nu acționați manual seringă**. Calculați rata de perfuzare (pentru o durată minimă de cel puțin 30 de minute. Rata maximă de perfuzare trebuie să fie de 2 ml/min (maximum 120 ml/oră). Rata actuală se va modifica în funcție de volumul perfuzabil, după cum este prezentat mai jos.

$$\text{Rata de perfuzare (ml/minut)} = \frac{\text{Volumul}_{\text{perfuziei}}(\text{ml})}{30 \text{ minute}}$$

- Administrarea perfuziei are o durată minimă de 30 de minute. Rata poate fi încetinită în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Acești pași pot fi urmați dacă se utilizează un flacon steril de sticlă pentru prepararea diluției, în locul unei seringi (pentru perfuzie intravenoasă prin infuzomat). Perfuzia va include un volum suplimentar care trebuie luat în considerare.

Eliminare

Soluția diluată de Teizeild rămasă neutilizată în punca de perfuzie din PVC cu DEHP, seringă sau flaconul steril din sticlă trebuie aruncate.

Orice medicament neutilizat sau reziduuri trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.