

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Teizeild 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 1 mg teplizumabu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 mg teplizumabu v 2 ml koncentrátu (2 mg/2 ml).

Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg teplizumabu v 0,5 ml koncentrátu (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab je monoklonálna protilátka (humanizovaná protilátka IgG1 kappa) produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka s 2 ml koncentrátu na infúzny roztok teplizumabu obsahuje 7,45 mg sodíka a 0,10 mg polysorbátu 80.

Jedna injekčná liekovka s 0,5 ml koncentrátu na infúzny roztok teplizumabu obsahuje 1,86 mg sodíka a 0,025 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teizeild je indikovaný na oddialenie nástupu 3. štádia diabetu 1. typu (*type 1 diabetes*, T1D) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších s T1D v 2. štádiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Teizeild má podávať zdravotnícky pracovník s prístupom k vhodnému lekárskeму vybaveniu na zvládnutie možných závažných nežiaducich reakcií.

Laboratórne vyšetrenie a očkovanie pred začatím liečby

- Pred začatím liečby Teizeildom sa majú vykonať vyšetrenia kompletného krvného obrazu a pečenných enzýmov.
- Používanie Teizeildu sa neodporúča u pacientov s/so (pozri časť 4.4):
 - počtom lymfocytov nižším ako $1,0 \times 10^9$ lymfocytov/l
 - hemoglobínom nižším ako 100 g/l
 - počtom trombocytov nižším ako 100×10^9 trombocytov/l
 - absolútnym počtom neutrofilov nižším ako $1,5 \times 10^9$ neutrofilov/l
 - zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) alebo aspartátaminotransferázou (AST) vyššou ako 2-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN), alebo bilirubínom vyšším ako 1,5-násobok ULN
 - laboratórnym alebo klinickým dôkazom akútnej infekcie Epstein-Barrovej (EBV) vírusom alebo cytomegalovírusom (CMV)
 - aktívnou závažnou infekciou alebo chronickou aktívnou infekciou inou ako lokalizované kožné infekcie.
- Pred začatím liečby Teizeildom sa majú vykonať všetky očkovania primerané veku (podrobné pokyny, pozri časť 4.4).

Premedikácia

Pred podaním infúzie Teizeildu sa má počas prvých 5 dní podať premedikácia: (1) nesteroidný protizápalový liek (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) alebo paracetamol, (2) antihistaminikum a (3) možno zvážiť použitie antiemetika (pozri časť 4.4). V prípade potreby sa majú podať dodatočné dávky premedikácie.

Dávkovanie

Teizeild sa má podávať intravenóznou infúziou (počas minimálne 30 minút) s použitím dávkovania založenom na ploche povrchu tela (*body surface area*, BSA) jedenkrát denne počas 14 po sebe nasledujúcich dní nasledovne:

- 1. deň: 65 mikrogramov/m²
- 2. deň: 125 mikrogramov/m²
- 3. deň: 250 mikrogramov/m²
- 4. deň: 500 mikrogramov/m²
- 5. až 14. deň: 1 030 mikrogramov/m²

Vynechaná dávka (dávky)

Ak sa vynechá podanie plánovanej infúzie Teizeildu, dávkovanie sa má obnoviť podávaním všetkých zostávajúcich dávok v po sebe nasledujúcich dňoch, aby sa dokončil 14-dňový cyklus liečby.

Ukončenie liečby

V závislosti od závažnosti laboratórnych abnormalít môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby. Na základe klinického úsudku sa má liečba pozastaviť, ak sa počet trombocytov, počet neutrofilov alebo hladina hemoglobínu významne zníži.

Prerušenie liečby nemá presiahnuť 3 dni. Dávkovanie sa môže obnoviť podaním všetkých zostávajúcich dávok v po sebe nasledujúcich dňoch, aby sa dokončil 14-dňový cyklus liečby (napr. ak sa dávka vynechá na 4. a 5. deň, podávanie sa môže znova obnoviť na 6. deň s dávkovaním stanoveným pre 4. deň).

Liečba sa má natrvalo ukončiť, ak:

- sú zvýšené pečeňové enzýmy (ALT alebo AST vyššie ako 5-násobok ULN) alebo je bilirubín vyšší ako 3-násobok ULN
- je dlhodobá závažná lymfopénia ($< 0,5 \times 10^9$ lymfocytov/l trvajúce 1 týždeň alebo dlhšie)
- je klinicky významný (rozhodnutie lekára na základe individuálnych údajov pacienta) pokles počtu trombocytov, počtu neutrofilov alebo hladiny hemoglobínu počas 3 po sebe nasledujúcich dní
- sa vyvinie závažná infekcia.

Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.4 a 4.8.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Klinické štúdie nezahŕňali starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších).

Porucha funkcie obličiek

S pacientmi s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne štúdie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

S pacientmi s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne štúdie (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

Na normalizáciu expozície Teizeildu v závislosti od telesnej hmotnosti sa vyžaduje dávkovanie lieku na základe BSA (pozri Dávkovanie a časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Teizeild u detí mladších ako 8 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Teizeild sa má podávať intravenóznou infúziou počas minimálne 30 minút.

Dve dávky sa nemajú podať v ten istý deň.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a na konci písomnej informácie pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov

V klinických štúdiách s pacientmi liečenými teplizumabom sa počas obdobia liečby a počas 28 dní po poslednom podaní pozoroval syndróm uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) (pozri časť 4.8). Medzi príznaky CRS patrí horúčka, nevoľnosť, únava, bolesť hlavy, myalgia, artralgia, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST a zvýšený celkový bilirubín. Tieto príznaky sa zvyčajne vyskytli počas prvých 5 dní liečby (pozri časť 4.8).

Na zmiernenie CRS:

- Pred liečbou sa majú podať antipyretiká, antihistaminiká a/alebo antiemetiká (pozri časť 4.2).
- Počas liečby sa majú monitorovať pečeňové enzýmy a bilirubín, častejšie počas prvého týždňa. U pacientov, u ktorých sa vyvinie zvýšenie ALT alebo AST o viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (ULN) alebo bilirubínu o viac ako 3-násobok ULN sa má liečba ukončiť.
- Príznaky CRS sa majú liečiť antipyretikami, antihistaminikami a/alebo antiemetikami. Ak sa vyvinie závažný CRS, má sa zvážiť dočasné prerušenie podávania na 1–2 dni (a zostávajúce dávky na dokončenie celého 14-dňového cyklu sa majú podávať v po sebe nasledujúcich dňoch). Ak sa CRS nezlepší alebo, ak sa CRS napriek prestávke v liečbe vráti, môže byť potrebné liečbu ukončiť.

Závažné infekcie

U pacientov liečených Tezeildom sa vyskytli bakteriálne a vírusové infekcie vrátane gastroenteritídy, celulitídy, pneumónie, abscesu a sepsy (pozri časť 4.8). Použitie Tezeildu sa neodporúča u pacientom s aktívnou závažnou infekciou alebo chronickou infekciou inou ako lokalizované kožné infekcie. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky infekcie počas liečby a po nej. Ak sa vyvinie závažná infekcia, má sa poskytnúť vhodná liečba a liečba Tezeildom sa má ukončiť.

Lymfopénia

V klinických štúdiách sa u 75 % pacientov liečených Tezeildom vyvinula lymfopénia. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla lymfopénia, sa hladiny lymfocytov začali zlepšovať po piatom dni liečby a vrátili sa na hodnoty pred liečbou do dvoch týždňov po ukončení liečby a bez prerušenia dávky (pozri časť 4.8).

Počas liečby sa majú sledovať počty bielych krviniek. Ak sa vyvinie dlhotrvajúca závažná lymfopénia ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/l trvajúca 1 týždeň alebo dlhšie), liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

Reakcie z precitlivosti

U pacientov liečených Tezeildom sa vyskytli akútne reakcie z precitlivosti vrátane sérovej choroby, angioedému, urtikárie, vyrážky, vracania a bronchospazmu. U minimálne jedného pacienta sa vyskytli generalizované kožné reakcie a anafylaxia (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú závažné reakcie z precitlivosti, liečba Tezeildom sa má ukončiť a okamžite sa má poskytnúť liečba.

Očkovania

Bezpečnosť očkovania živými atenuovanými očkovacími látkami sa u pacientov liečených Tezeildom neskúmala. Okrem toho môže Tezeild ovplyvniť imunitnú odpoveď na očkovanie a znížiť účinnosť očkovacej látky.

- Všetky očkovania primerané veku sa majú podať pred začatím liečby Tezeildom (pozri časť 4.2).
- Očkovania inaktivovanými alebo mRNA vakcínami sa neodporúčajú v priebehu 2 týždňov pred liečbou, počas liečby alebo až do 6 týždňov po ukončení liečby.
- Podanie živých atenuovaných očkovacích látok sa neodporúča v priebehu 8 týždňov pred začiatkom liečby, počas liečby, alebo až do 52 týždňov po ukončení posledného cyklu liečby.

Monitorovanie glukózy

Glykémia, ako aj prejavy a príznaky hypoglykémie alebo hyperglykémie sa majú monitorovať a diabetes sa má liečiť podľa súčasných štandardných terapeutických postupov.

Ďalšie uváženia

Pacienti nesmú mať diabetes 2. typu (T2D) alebo sekundárnu poruchu glykémie súvisiacu s iným ochorením ako T1D (napr. sekundárny diabetes následkom užívania liekov alebo po chirurgickom výkone, monogénny diabetes).

Edukačné/bezpečnostné nástroje poradenstva

Zdravotnícki pracovníci podieľajúci sa na liečbe pacientov liečených Teizeildom musia byť oboznámení s dostupnými príručkami na bezpečné používanie tohto lieku a informovať pacientov o možných rizikách súvisiacich s používaním Teizeildu.

- Príručka na minimalizáciu rizika pre zdravotníckych pracovníkov: Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka na minimalizáciu rizika pre pacientov: Príručka pre pacientov – pacientom ju poskytnú zdravotnícki pracovníci

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Teizeild sa podáva v 0,9 % intravenóznom roztoku chloridu sodného (pozri časť 6.6).

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 v každej 2 ml injekčnej liekovke a 0,025 mg polysorbátu 80 v každej 0,5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,05 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Teizeild sa má podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré sa spájajú s významnými abnormalitami pečene, cypóniami a inými imunomodulátormi.

Pri používaní Teizeildu sa môže vyskytnúť syndróm uvoľňovania cytokínov sprevádzaný miernym a prechodným zvýšením koncentrácií IL-6.

Neočakáva sa, že Teizeild má nejaké významné liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

Teizeild môže ovplyvniť imunitnú odpoveď na očkovanie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby teplizumabom a do 30 dní po poslednej dávke liečby používať účinnú antikoncepciu. Teizeild sa neodporúča ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití teplizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Teizeild sa neodporúča používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa teplizumab vylučuje do ľudského mlieka. Toxikologické údaje u zvierat naznačujú vylučovanie teplizumabu do mlieka dojčiacich myší (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby Teizeildom a do 30 dní po poslednej dávke liečby prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch teplizumabu na fertilitu. Fertilita a reprodukčná výkonnosť neboli ovplyvnené u samíc a samcov myší liečených náhradnou protilátkou proti myšiemu CD3 (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teizeild má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bola hlásená únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli lymfopénia (75 %), leukopénia (58 %), neutropénia (37 %), vyrážka (36 %). Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou bol syndróm uvoľňovania cytokínov (0,9 %). Medzi ďalšie závažné nežiaduce reakcie patrili zvýšená hladina alanínaminotransferázy (0,2 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (0,2 %), lymfopénia (0,2 %), neutropénia (0,2 %) a infekcia (0,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov v súhrnnej analýze bezpečnosti klinických štúdií a po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov MedDRA, zoradené podľa kategórií frekvencie: veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé: ($< 1/10\,000$), neznáme: (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			Infekcie ¹	Reaktivácia Epstein-Barrovej vírusu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, znížený hemoglobín	Eozinofília		

Poruchy imunitného systému		Syndróm uvoľňovania cytokínov	Precitlivenosť ¹	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie, nevoľnosť	Hnačka, bolesť brucha		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, svrbenie	Makulopapulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, žihľavka, exfoliácia kože		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, únava	Zimnica		Bolesť, ochorenie

¹Hlásené ako závažné – pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

V štúdií TN-10 bol CRS hlásený u 2 % pacientov liečených Teizeildom.

V súhrne 7 klinických štúdií sa CRS vyvinul u 6 % pacientov liečených Teizeildom. U 14 % z týchto pacientov bol CRS hlásený ako závažný (pozri časť 4.4). Zvýšenia hladiny pečenej transaminázy sa pozorovali častejšie u pacientov liečených Teizeildom, u ktorých sa vyskytol CRS.

Závažné infekcie

V štúdií TN-10 boli závažné infekcie (celulitída, gastroenteritída, pneumónia, infekcia rany) hlásené u 9 % pacientov liečených Teizeildom.

V súhrne 7 klinických štúdií boli závažné infekcie hlásené u 3,1 % pacientov liečených Teizeildom vrátane gastroenteritídy, celulitídy, pneumónie, abscesu, sepsy a infekčnej mononukleózy.

Lymfopénia

V štúdií TN-10 bola lymfopénia hlásená u 73 % pacientov liečených Teizeildom. Priemerný počet lymfocytov klesol na 5. deň liečby, pričom sa do 6. týždňa upravil a vrátil na východiskovú hodnotu (pozri časť 4.4).

V súhrne 7 klinických štúdií sa závažná lymfopénia ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/l) trvajúca 1 týždeň alebo dlhšie vyskytla u 2 % pacientov liečených Teizeildom a 0,5 % pacientov liečbu natrvalo ukončilo z dôvodu lymfopénie.

Vyrážka a reakcie z precitlivosti

V štúdií TN-10 boli hlásené reakcie z precitlivosti pri používaní Teizeildu. Sérová choroba sa pozorovala u 2 % pacientov liečených Teizeildom.

V súhrne 7 klinických štúdií s pacientmi:

- U jedného pacienta liečeného Teizeildom, ktorý bol hospitalizovaný, sa pozorovala anafylaxia (s hypoxiou a bronchospazmom).
- U 0,2 % pacientov liečených Teizeildom sa pozoroval angioedém (periorbitálny a tvárový).
- U 1,2 % pacientov liečených Teizeildom bol hlásený periférny a generalizovaný opuch.
- U 36 % pacientov liečených Teizeildom sa pozorovala vyrážka. 0,3 % pacientov liečených Teizeildom malo závažnú vyrážku.
- U 2,7 % pacientov liečených Teizeildom bola hlásená žihľavka.
- U 1 % pacientov liečených Teizeildom boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Menej ako 0,1 % pacientov liečených Teizeildom malo závažnú reakciu z precitlivenosti.

Znížený hemoglobín a trombocytopenia

V súhrne 7 klinických štúdií bol u 23 % pacientov liečených Teizeildom hlásený pokles hemoglobínu a u 17 % pacientov liečených Teizeildom bola hlásená trombocytopenia. K úprave došlo v priebehu 2 až 4 týždňov liečby. V klinických štúdiách 1,2 % pacientov liečených Teizeildom ukončilo liečbu z dôvodu hemoglobínu nižšieho ako 85 g/l (alebo poklesu o viac ako 20 g/l na hodnotu nižšiu ako 100 g/l) a 1 % ukončilo liečbu Teizeildom z dôvodu počtu trombocytov nižšieho ako 50×10^9 trombocytov/l.

Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov a bilirubínu

U pacientov liečených Teizeildom sa pozorovali zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov a bilirubínu, a to ako v súvislosti s CRS, tak aj u pacientov bez CRS. V laboratórnych analýzach sa u 7,8 % pacientov liečených Teizeildom dosiahla maximálna hodnota ALT vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy (ULN). V prípade AST sa u 5,3 % pacientov liečených Teizeildom dosiahla maximálna hodnota AST vyššia ako 3-násobok ULN. Väčšina zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov bola prechodná a ustúpila 1–2 týždne po liečbe.

Imunogenita

Pozorovaný výskyt protilátok proti lieku (*anti-drug antibody*, ADA) je značne závislý od citlivosti a špecifickosti testu. Rozdiely v metódach testovania bránia odôvodnenému porovnaniu výskytu protilátok proti lieku v štúdiách opísaných nižšie s výskytom protilátok proti lieku v iných štúdiách.

V placebom kontrolovanej štúdii s pacientmi vo veku 8 rokov a staršími s T1D v 2. štádiu (štúdia TN-10) (pozri časť 5.1) sa u približne 57 % pacientov liečených Teizeildom vyvinuli protilátky proti teplizumabu, ktoré sa vyskytli počas liečby, z nich sa u 46 % vyvinuli neutralizujúce protilátky.

Na základe dostupných údajov nie je možné vyvodiť definitívny záver charakterizujúci účinky ADA na farmakokinetiku, farmakodynamiku alebo účinnosť Teizeildu.

Pediatrická populácia

Údaje o imunogenite u detí vo veku do 8 rokov neboli stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním teplizumabom nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Teizeildom. V prípade predávkovania má byť pacient sledovaný na akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a majú sa okamžite prijať všetky vhodné opatrenia. Má sa vykonať klinické posúdenie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antidiabetiká, ATC kód: A10XX01

Mechanizmus účinku

Teplizumab sa viaže na CD3 (antigén na povrchu bunky prítomný na T-lymfocytoch) a spomaľuje progresiu ochorenia u pacientov s T1D v 2. štádiu. Mechanizmus môže zahŕňať čiastočnú agonistickú signalizáciu vedúcu k deaktivácii autoreaktívnych CD8+ T-lymfocytov a zníženiu imunitne sprostredkovanej deštrukcie beta buniek. Teplizumab vedie k zvýšeniu podielu CD8+ T-buniek s prejavmi vyčerpania v periférnej krvi.

Farmakodynamické účinky

Klinické štúdie preukázali, že teplizumab sa počas liečby viaže na molekuly CD3 na povrchu CD4+ aj CD8+ T buniek, pričom dochádza k internalizácii komplexu teplizumab/CD3 z povrchu T buniek. Farmakodynamické účinky zahŕňajú prechodnú lymfopéniu so znížením počtu cirkulujúcich T buniek s najnižším počtom na 5. deň podávania počas 14-dňového cyklu liečby teplizumabom (pozri časť 4.4). Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou na teplizumab a časový priebeh farmakodynamickej odpovede na bezpečnosť a účinnosť teplizumabu neboli úplne charakterizované.

Cieľová populácia pacientov

Teplizumab je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 8 rokov a starším, ktorí majú diagnostikovaný diabetes T1D v 2. štádiu.

T1D v 2. štádiu potvrdený:

- Minimálne dvomi pozitívnymi autoprotilátkami proti bunkám pankreatických ostrovčekov
- Poruchou glykémie bez zjavnej hyperglykémie

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť teplizumabu bola skúmaná v nasledovnej klinickej štúdii:

Štúdia TN-10

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia riadená udalosťami so 76 pacientmi vo veku 8 až 49 rokov s T1D v 2. štádiu. T1D v 2. štádiu bol definovaný ako výskyt oboch nasledovných príznakov:

1. Dve alebo viac z nasledovných autoprotilátok proti pankreatickým ostrovčekom:
 - Autoprotilátky proti dekarboxyláze 65 kyseliny glutámovej (*glutamic acid decarboxylase*, GAD)
 - Autoprotilátka proti inzulínu (*insulin autoantibody*, IAA)
 - Autoprotilátka proti antigénu 2 asociovanému s inzulínómom (*insulinoma-associated antigen 2 autoantibody*, IA-2A)
 - Autoprotilátka proti zinkovému transportéru 8 (*zinc transporter 8 autoantibody*, ZnT8)
 - Autoprotilátka proti bunkám ostrovčekov (*islet cell autoantibody*, ICA)
2. Dysglykémia pri perorálnom glukózovom tolerančnom teste

V tejto štúdii boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie teplizumabu alebo placebo jedenkrát denne intravenóznou infúziou počas 14 dní. Boli 2 liečené skupiny:

- 1. skupina: Denné intravenózne dávky 51 mikrogramov/m², 103 mikrogramov/m², 207 mikrogramov/m² a 413 mikrogramov/m² na 0. až 3. deň štúdie, v uvedenom poradí a 1 dávka 826 mikrogramov/m² na každý 4. až 13. deň štúdie. Celková dávka počas 14-dňového cyklu bola približne 9 034 mikrogramov/m².
- 2. skupina: Iba placebo intravenózne.

Pacienti v skupine s teplizumabom mali celkovú expozíciu liečiva porovnateľnú s celkovou expozíciou liečiva dosiahnutou pri odporúčanej celkovej dávke teplizumabu (pozri časť 4.2). V tejto štúdii bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti čas od randomizácie do vzniku diagnózy T1D v 3. štádiu.

Východiskové charakteristiky pacientov

V tejto štúdii bolo 45 % žien a medián veku bol 14 rokov (72 % bolo vo veku < 18 rokov). Charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Východiskové charakteristiky dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších s T1D v 2. štádiu (štúdia TN-10)¹

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
Veková skupina		
≥ 18 rokov	34 %	19 %
< 18 rokov	66 %	81 %
Kvartily vekovej skupiny detí		
8 až < 11 rokov	21 %	25 %
11 až < 14 rokov	27 %	31 %
14 až < 18 rokov	18 %	25 %
Glukóza, mg/dl²		
medián (min., max.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minút, medián (min., max.)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minút, medián (min., max.)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minút, medián (min., max.)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minút, medián (min., max.)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
medián (min., max.)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 aj DR4	25 %	22 %
Iba DR3	23 %	25 %
Iba DR4	36 %	44 %
Ani DR3, ani DR4	11 %	9 %
Neanalyzované	5 %	0
Pozitívny typ autoprotilátky		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Pozitívne autoprotilátky (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %

	Teplizumab N=44	Placebo N=32
5	18 %	19 %

¹Populácia so zámerom liečiť (ITT)

² Údaje o glukóze predstavujú hodnoty plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) z perorálneho glukózového tolerančného testu.

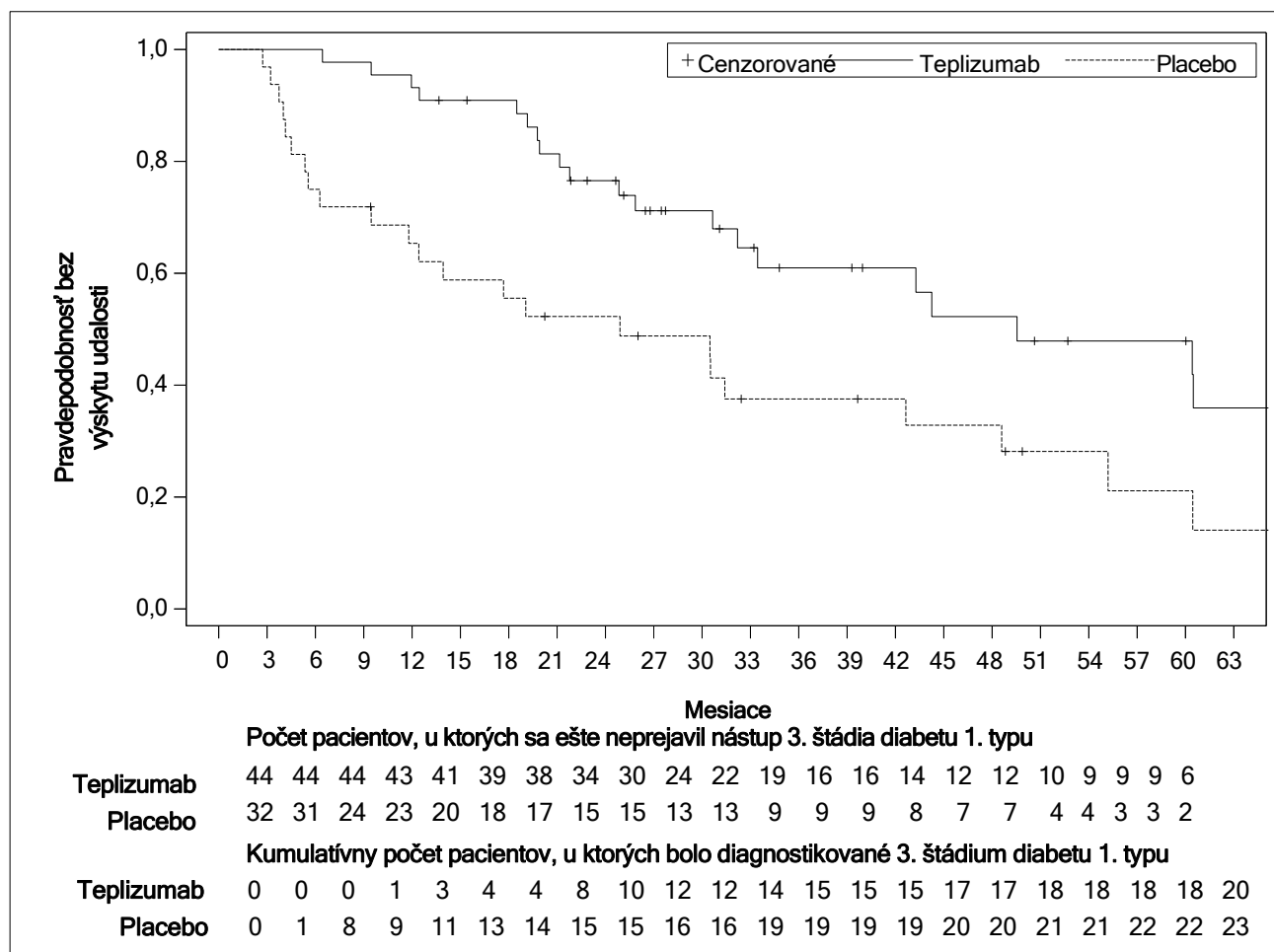
Skratky: HbA1c = hemoglobín A1c, SD = smerodajná odchýlka, HLA = ľudský leukocytový antigén, GAD65 = autoprotilátka proti dekarboxyláze 65 kyseliny glutámovej (GAD), IAA = autoprotilátka proti inzulínu, IA-2A = autoprotilátka proti antigénu 2 asociovanému s inzulínómom, ZnT8A = autoprotilátka proti zinkovému transportéru 8, ICA = autoprotilátka proti bunkám ostrovčekov.

Výsledky účinnosti

V štúdií TN-10 bol T1D v 3. štádiu diagnostikovaný u 20 (45 %) pacientov liečených teplizumabom a u 23 (72 %) pacientov liečených placebom. Coxov model proporcionálnych rizík, stratifikovaný podľa veku a stavu perorálneho glukózového tolerančného testu pri randomizácii, preukázal, že medián času od randomizácie do diagnózy T1D v 3. štádiu bol 50 mesiacov v skupine s teplizumabom a 25 mesiacov v skupine s placebom, s rozdielom 25 mesiacov. Pri mediáne času následného sledovania 51 mesiacov viedla liečba teplizumabom k štatisticky významnému oneskoreniu rozvoja T1D v 3. štádiu, pomer rizika 0,41 (95 % IS: 0,22 až 0,78; p=0,0066) (Obrázok 1).

Štúdia TN-10 nebola navrhnutá na hodnotenie, či existovali rozdiely v účinnosti medzi podskupinami na základe demografických charakteristík alebo charakteristík ochorenia na začiatku liečby.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka času do diagnózy T1D v 3. štádiu u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších s T1D v 2. štádiu podľa liečenej skupiny (štúdia TN-10)¹



¹ Populácia ITT

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Teizeildom s obsahom teplizumabu v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii 3. štádia diabetu mellitus 1. typu v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) EMEA-000524-PIP02-24, pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neočakáva sa, že sa rovnovážne koncentrácie teplizumabu dosiahnu počas 14-dňového cyklu liečby teplizumabom.

Absorpcia

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o absorpcii, pretože teplizumab sa podáva intravenózne.

Distribúcia

Nevykonalni sa žiadne štúdie väzby na proteíny, pretože teplizumab je monoklonálna protilátka.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že teplizumab sa bude metabolizovať na malé peptidy katabolickými cestami.

Eliminácia

Zdanlivý eliminačný polčas teplizumabu je približne 3 dni.

Osobitné populácie

Vek

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike teplizumabu v závislosti od veku (8 až 35 rokov).

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike teplizumabu v závislosti od pohlavia.

Rasa

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike teplizumabu v závislosti od rasových skupín (biela, ázijská).

Telesná hmotnosť

Dávkovanie založené na BSA normalizuje expozíciu teplizumabu v rámci telesnej hmotnosti.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky teplizumabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky teplizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika teplizumabu u detí vo veku do 8 rokov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonal sa žiadne štúdie na posúdenie genotoxického, vrátane mutagénneho, potenciálu teplizumabu. Keďže teplizumab je protilátka, neočakáva sa, že bude priamo interagovať s DNA. Nevykonal sa žiadne dlhodobé štúdie na posúdenie karcinogénneho potenciálu teplizumabu. Na základe posúdenia závažnosti dôkazov a navrhovaného dlhodobého imunomodulačného mechanizmu účinku nemožno úplne vylúčiť veľmi nízke potenciálne riziko karcinogenity.

Vývin a reprodukčná toxicita

Predklinické štúdie vykonané na myšiach s použitím náhradnej protilátky zameranej na myši CD3 naznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky na tehotenstvo a embryonálny/fetálny vývin.

V štúdií embryofetálnej vývinovej toxicity na breživých myšiach, ktorým sa podávali subkutánne injekcie v dávkach 0; 0,03; 0,3 alebo 20 mg/kg na 6., 10. a 14. deň breživosti sa v skupine s dávkou 20 mg/kg vyskytlo zvýšenie postimplantačných strát v prítomnosti toxicity u matky.

V štúdií prenatalnej a postnatalnej vývinovej toxicity na gravidných myšiach, ktorým sa podávali každé 3 dni od 6. dňa gravidity do 19. dňa laktácie dávky 0; 0,3; 3 alebo 20 mg/kg, sa nepozorovala žiadna toxicita u matky ani zvýšený výskyt postimplantačných strát. U potomstva sa v 35. a 84. deň po narodení pri dávke 20 mg/kg pozorovalo zníženie populácií T buniek a zvýšenie počtu B buniek

a pokles adaptívnej imunitnej odpovede na hemocyanín kuželnatky (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH). Náhradná protilátka bola prítomná v sére potomstva na úrovni nižšej ako 1,5 % v porovnaní s materským sérom pri vysokej dávke. U potomstva samíc s dávkou 20 mg/kg sa pozoroval trend smerom k zníženiu fertility.

Fertilita a reprodukčná výkonnosť neboli ovplyvnené u samíc a samcov myší, ktorým bola subkutánne podaná myšacia náhradná protilátka proti myšaciemu CD3 v dávkach až do 20 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dibázický fosforečnan sodný
monobázický fosforečnan sodný
polysorbát 80 (E 433)
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Teizeild sa nemá podávať súbežne tou istou intravenóznou súpravou s inými liekmi.

Nekompatibilné materiály

- Intravenózne infúzne vaky z etylén-propylénového kopolyméru (EPC) a polypropylénu (PP)
- Infúzne súpravy chránené pred svetlom
- Pri dávke Teizeildu < 68 mikrogramov: zmes polyetylénu (PE) a polyolefinu (PO).
- Pri dávke Teizeildu < 240 mikrogramov: vaky z etylén-vinylacetátu (EVA).
- Sklenené injekčné liekovky alebo sklenené injekčné striekačky na prípravu finálneho riešenia a infúziu.

Tento liek sa má pripraviť a podávať podľa pokynov v časti 4.2 a v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po zriedení

Infúzne vaky na i.v.

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča, aby sa liek použil okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Infúzie na báze injekčnej striekačky

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 12 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), za ktorou nasleduje maximálne 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča, aby sa liek použil okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 12 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), za ktorou nasleduje maximálne 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávať vo zvislej polohe.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Teizeild sa dodáva v:

2 ml koncentrátu obsahujúceho 2 mg teplizumabu v 2 ml injekčnej liekovke z borosilikátového skla typu 1 s butylovou gumovou zátkou a hliníkovou obrubou s modrým polypropylénovým vyklápacím viečkom. Veľkosti balenia 1, 10 alebo 14 injekčných liekoviek.

0,5 ml koncentrátu obsahujúceho 0,5 mg teplizumabu v 2 ml injekčnej liekovke z borosilikátového skla typu 1 s butylovou gumovou zátkou a hliníkovou obrubou s oranžovým polypropylénovým vyklápacím viečkom. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na intravenózne podanie

- Teizeild sa musí pred použitím riediť. Vyžaduje si to dvojkrokový postup riedenia.
- Pri príprave na riedenie vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku/injekčné liekovky (roztok má byť číry a bezfarebný). Nepoužívajte, ak spozorujete viditeľné častice alebo sfarbenie roztoku.
- Pripravte použitím aseptického postupu. Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazovú dávku.
- Infúziu začnite podávať okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený infúzny roztok uchovávať (pozri časť 6.3).

Výpočet dávky:

- Pred liečbou vypočítajte BSA pacienta (napr. pomocou Mostellerovho vzorca).
- Dávku vypočítajte na základe dňa liečby pomocou BSA pacienta (pozri časť 4.2).

$$\text{Dávka (x } \mu\text{g)} = \text{Denná dávka } \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Na základe BSA pacienta a vypočítanej dávky určite injekčnú liekovku/injekčné liekovky, ktorá sa má/ktoré sa majú použiť.

1. krok: Začiatočné riedenie (1:10)

- Skontrolujte štítok injekčnej liekovky pred prípravou riedenia.

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 2 mg/2 ml:

- Pripravte 18 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v:
 - sterilnej sklenenej injekčnej liekovke
alebo
 - sterilnom infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC) s di-(2-etylhexyl)ftalátom (DEHP) ≤ 50 ml
alebo
 - sterilnej injekčnej striekačky (z polypropylénu (PP), polykarbonátu (PC) alebo skla)

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripravte 4,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v:
 - sterilnej sklenenej injekčnej liekovke
alebo
 - sterilnom infúznom vaku z PVC s DEHP ≤ 25 ml
alebo
 - sterilnej injekčnej striekačky (z PP, PC alebo skla)

- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky – toto je začiatkový čas prípravy (pozri časť 6.3).

Na základe požiadaviek dávkovania podľa BSA môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Teizeildu.

V tomto prípade, aby ste sa uistili, že je celá dávka na každý deň obsiahnutá v jednom (1) infúznom vaku alebo injekčnej striekačke:

- Pre každú injekčnú liekovku pripravte osobitne roztoky na začiatkové riedenie.
- Pridajte celkový objem vypočítanej dávky do jedného infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 2 mg/2 ml:

- Z injekčnej liekovky odoberte 2 ml Teizeildu a pomaly ich pridajte k 18 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne premiešajte pomalým krúžením injekčnej liekovky alebo kývaním infúzneho vaku či injekčnej striekačky. Výsledný zriedený roztok s objemom 20 ml obsahuje 100 mikrogramov (μg)/ml teplizumabu.

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 0,5 mg/0,5 ml:

- Z injekčnej liekovky odoberte 0,5 ml Teizeildu a pomaly pridajte k 4,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne premiešajte pomalým krúžením injekčnej liekovky alebo kývaním infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky. Výsledný zriedený roztok s objemom 5 ml obsahuje 100 mikrogramov (μg)/ml teplizumabu.

Pre obe balenia:

- Vypočítajte objem roztoku Teizeildu s koncentráciou 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (pripraveného v 1. kroku), ktorý sa má ďalej riediť v 2. kroku.

$$\text{Objem začiatkového riedenia, 1: 10 (ml)} = \frac{\text{Dávka (x } \mu\text{g})}{100}$$

2. krok: Finálne riedenie

Existujú dva rôzne spôsoby intravenózneho podávania finálneho zriedeného roztoku: infúzne podanie pomocou infúzneho vaku alebo infúzne podanie pomocou injekčnej pumpy. Použite príslušný výpočet v závislosti od zvolenej metódy.

- 1. metóda: Infúzny vak na intravenózne podanie:
 - Pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti odoberte objem zriedeného roztoku s koncentráciou 100 µg/ml potrebného na vypočítanú dávku v daný deň (pozri 1. krok: Začiatkové riedenie (1:10)).
 - Pomaly pridajte obsah striekačky s dávkou do infúzneho vaku z PVC s DEHP, ktorý obsahuje 25 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne pokývte infúzny vak, aby sa roztok dostatočne premiešal. Netraste.
 - Minimálna dĺžka podávania infúzie je 30 minút. Rýchlosť podávania sa môže spomaliť v závislosti od znášanlivosti pacienta.
- 2. metóda: Striekačka (z PP alebo PC) na intravenózne podanie infúzie pomocou injekčnej pumpy [rozsah koncentrácie 15 µg/ml až 60 µg/ml s maximálnym objemom infúzie 60 ml]:
 - Vypočítajte maximálny objem, ktorý je možné podať pre vypočítanú dávku (na základe dňa liečby, dávky a BSA pacienta) s použitím minimálnej koncentrácie infúzie 15 µg/ml.

$$Objem_{Infúzia}(ml) = \frac{Dávka (x \mu g)}{Minimálna koncentrácia infúzie 15 \mu g/ml}$$

- Vypočítajte objem fyziologického roztoku, ktorý sa má pridať do infúznej striekačky:
 - a) Ak je vypočítaný maximálny objem, ktorý sa má podať, ≤ 60 ml:

$$Objem_{Fyziologický roztok}(ml) = Objem_{Infúzia}(ml) - Objem_{začiatkové riedenie, 1:10}(ml)$$

- b) Ak vypočítaný maximálny objem, ktorý sa má podať, presiahne 60 ml – maximálny objem infúzie je obmedzený na 60 ml.

$$Objem_{Fyziologický roztok}(ml) = 60 ml - Objem_{začiatkové riedenie, 1:10}(ml)$$

- Odmerajte príslušný objem fyziologického roztoku a preneste ho do infúznej striekačky.
- Pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti odoberte objem zriedeného roztoku Teizeildu vypočítaného vyššie (pozri objem začiatkového riedenia, 1:10) a pridajte ho do infúznej striekačky.
- Jemne pokývte infúznou striekačkou, aby sa roztok dostatočne premiešal. Netraste.
- Pripojte infúznou striekačku k injekčnej pumpy. Injekčná pumpa má podporovať rýchlosť podávania už od 1 ml/hodinu.
- Spustite infúziu pomocou injekčnej pumpy – **nestláčajte striekačku manuálne**. Vypočítajte rýchlosť infúzie (zabezpečte minimálne 30 minút). Maximálna rýchlosť

infúzie má byť 2 ml/min (maximálne 120 ml/hodinu). Skutočná rýchlosť sa bude líšiť v závislosti od objemu infúzie, podľa nižšie uvedeného.

$$\text{Rýchlosť infúzie (ml/minútu)} = \frac{\text{Objem}_{\text{Infúzia}}(\text{ml})}{30 \text{ minút}}$$

- Minimálna dĺžka podávania infúzie je 30 minút. Rýchlosť podávania sa môže spomaliť v závislosti od znášanlivosti pacienta.

Likvidácia

Zvyšná nepoužitá časť zriedeného roztoku Teizeildu v infúznom vaku z PVC s DEHP, injekčnej striekačky alebo sterilnej sklenenej injekčnej liekovke sa má zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa musí pred uvedením Teizeildu na trh v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných kanálov, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušnou národnou autoritou.

Cieľom edukačného programu je poskytnúť informácie o rizikách spojených s používaním Teizeildu a o tom, ako ich zvládať.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Teizeild uvádza na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom/opatrovateľom, u ktorých sa očakáva predpisovanie, vydávanie a používanie Teizeildu, mali prístup/boli im poskytnuté nasledovné edukačné/bezpečnostné materiály ako nástroje poradenstva, ktoré sa majú šíriť prostredníctvom profesijných organizácií:

- Príručka na minimalizáciu rizika pre zdravotníckych pracovníkov: Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka na minimalizáciu rizika pre pacientov: Príručka pre pacientov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Cieľom je zabezpečiť (pri predpisovaní a začatí liečby teplizumabom), aby sa predpisujúci/ošetrojúci zdravotnícky pracovník porozprával s pacientom/zákonným zástupcom pacienta o špecifických informáciách a dôležitých odporúčaniach týkajúcich sa liečby teplizumabom. Týka sa to nasledovných bezpečnostných rizík:

- Syndróm uvoľňovania cytokínov,
- Lymfopénia,
- Závažné infekcie.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje tieto kľúčové prvky:

- Informácie týkajúce sa požiadavky na premedikáciu pacientov, monitorovanie celkového krvného obrazu, pečenných enzýmov pred liečbou, počas liečby alebo po jej ukončení,
- Pokyny na očkovanie pred liečbou alebo po liečbe.

Príručka pre pacienta

Cieľom tejto príručky je, aby pacienti liečení teplizumabom a ich zákonní zástupcovia poznali riziká spojené s používaním teplizumabu a aby boli schopní rozpoznať prejavy a príznaky naznačujúce tieto riziká.

Pred začatím liečby zdravotnícki pracovníci odovzdajú pacientovi/zákonnému zástupcovi pacienta príručku pre pacienta (ktorú si má pacient uschovať a poskytnúť ju iným zdravotníckym pracovníkom podieľajúcim sa na jeho liečbe). Zdravotnícki pracovníci si môžu túto príručku pre pacienta stiahnuť v štátoch, v ktorých je dostupná. Príručka pre pacienta pomáha pacientovi identifikovať nasledovné bezpečnostné riziká:

- Syndróm uvoľňovania cytokínov,
- Lymfopénia,
- Závažné infekcie.

Príručka pre pacienta obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Informácie na edukáciu pacienta o prejavoch/príznakoch, ktoré môžu naznačovať tieto riziká, a na okamžité informovanie lekára alebo zdravotnej sestry, ak sa vyskytnú.
- Pokyny na očkovanie pred liečbou alebo po liečbe.
- Odporúčanie pre pacientov/zákonných zástupcov pacientov, aby si dôkladne prečítali písomnú informáciu pre používateľa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Teizeild 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
teplizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg teplizumabu v 2 ml koncentrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dibázický fosforečnan sodný, monobázický fosforečnan sodný, polysorbát 80 (E433) chlorid sodný, voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka, 2 mg/2 ml
10 injekčných liekoviek, 2 mg/2 ml
14 injekčných liekoviek, 2 mg/2 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
[QR kód bude doplnený]
teizeild.info.sanofi

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Prečítajte si písomnú informáciu, kde nájdete informácie o čase použiteľnosti po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávať vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1998/001 1 injekčná liekovka

EU/1/25/1998/002 10 injekčných liekoviek

EU/1/25/1998/003 14 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Teizeild 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
teplizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg teplizumabu v 0,5 ml koncentrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dibázický fosforečnan sodný, monobázický fosforečnan sodný, polysorbát 80 (E433) chlorid sodný, voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka, 0,5 mg/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
[QR kód bude doplnený]
teizeild.info.sanofi

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Prečítajte si písomnú informáciu, kde nájdete informácie o čase použiteľnosti po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte vo zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1998/004 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Teizeild 1 mg/ml sterilný koncentrát
teplizumab
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 mg/2 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Teizeild 1 mg/ml sterilný koncentrát
teplizumab
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,5 mg/0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Teizeild 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok teplizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Teizeild a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Teizeild
3. Ako sa podáva Teizeild
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Teizeild
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Teizeild a na čo sa používa

Teizeild je liek, ktorý obsahuje liečivo teplizumab. Teplizumab je monoklonálna protilátka, typ bielkoviny navrhnutý na rozpoznanie a na naviazanie sa na cieľ.

Teizeild sa používa u dospelých a detí vo veku 8 rokov a starších, ktorí majú 2. štádium cukrovky 1. typu (*type 1 diabetes*, T1D). U týchto pacientov sa používa na oddialenie nástupu T1D 3. štádia.

Cukrovka 1. typu (T1D) je autoimunitné ochorenie, ktoré vzniká, keď váš vlastný imunitný systém (prirodzená obrana tela) omylom napadne bunky v podžalúdkovej žľaze (nazývané beta bunky), ktoré tvoria inzulín (hormón, ktorý reguluje množstvo glukózy (cukru) v krvi). Postupom času to vedie k úplnému nedostatku inzulínu v tele.

Cukrovka 1. typu sa vyvíja v troch štádiách. V 1. štádiu cukrovky 1. typu sú hladiny cukru v krvi normálne a nemáte žiadne príznaky. V 2. štádiu cukrovky 1. typu sa hladiny cukru v krvi začnú zvyšovať a stanú sa nezvyčajné (dysglykémia, nerovnováha stability cukru v krvi). V 3. štádiu cukrovky 1. typu si vaše telo nedokáže samo vytvoriť dostatok inzulínu na kontrolu hladiny cukru v krvi a na zvládnutie tohto ochorenia potrebujete liečbu inzulínom.

Pred začatím liečby Teizeildom vám lekár potvrdí, že máte 2. štádium cukrovky 1. typu overené pomocou pozitívneho testu na 2 alebo viac autoprotilátok (typ bielkoviny, ktorú vytvára imunitný systém, čo poukazuje na autoimunitný rozklad beta buniek v podžalúdkovej žľaze) a máte dysglykémiu bez pretrvávajúcej vysokej hladiny cukru v krvi (bez zjavnej hyperglykémie).

Liečivo Teizeildu, teplizumab, sa viaže na aktívnu molekulu na povrchu T buniek (typ bielych krviniek) známu ako CD3. Väzbou na CD3 teplizumab deaktivuje T bunky, ktoré napádajú a ničia beta bunky, čo pomáha zachovať funkciu beta buniek a spomaľuje vývoj cukrovky 1. typu.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Teizeild účinkuje, alebo o vašej liečbe Teizeildom, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Teizeild

Nesmú vám podať Teizeild

- ak ste alergický na teplizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Teizeild, poraďte sa so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom o všetkých vašich zdravotných problémoch vrátane toho, ak:

- máte závažnú infekciu – alebo infekciu, ktorá neustupuje alebo sa stále vracia.
- ste boli nedávno očkovaní alebo očkovanie plánujete. Teizeild môže ovplyvniť účinok očkovania. Pred očkovaním povedzte svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi, že sa liečite Teizeildom. V závislosti od typu očkovacej látky vám lekár povie, kedy pred a po liečbe Teizeildom vám môžu bezpečne podať akúkoľvek očkovaciu látku.

Po podaní Teizeildu

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných príznakov:

- Horúčka, nevoľnosť, únava, bolesť hlavy, bolesť svalov (myalgia), bolesť kĺbov (artralgia) alebo zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi, čo môžu byť prejavy a príznaky závažného stavu známeho ako syndróm uvoľňovania cytokínov (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Horúčka, zimnica, únava, nevoľnosť, vracanie, kašeľ, dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuchnuté lymfatické uzliny alebo bolestivá, opuchnutá hrčka, ktorá je teplá na dotyk (absces). Môžu to byť príznaky infekcie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Žihľavka, vyrážka, bolesť alebo opuch kĺbov, svrbenie, závrat, sipot, ťažkosti s dýchaním alebo opuch jazyka a pier. Môžu to byť príznaky alergických reakcií (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Teizeild môže znížiť počet lymfocytov, typ bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Pred začatím liečby a počas liečby Teizeildom vám lekár vykoná vyšetrenia krvi na kontrolu pečene a spraví kompletný krvný obraz.

Príručka pre pacienta

Váš lekár vám dá príručku pre pacienta, ktorá obsahuje informácie o možných vedľajších účinkoch, ich príznakoch a pokyny, čo robiť, ak sa vyskytnú. Pozorne si ju prečítajte a ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašej liečby, opýtajte sa svojho lekára.

Deti

Bezpečnosť a účinnosť Teizeildu u detí vo veku do 8 rokov neboli stanovené.

Iné lieky a Teizeild

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Teizeild môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

- Teizeild sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu (kontrola počatia).

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Nie je známe, či Teizeild prechádza do materského mlieka a či môže poškodiť vaše dieťa.

- Počas liečby Teizeildom a 30 dní po poslednej dávke sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Teizeild má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa cítite unavený (vyčerpaný) (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje bez konzultácie so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

Teizeild obsahuje sodík a polysorbát 80

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 v každej 2 ml injekčnej liekovke a 0,025 mg polysorbátu 80 v každej 0,5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,05 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

3. Ako sa podáva Teizeild

Teizeild vám má podávať zdravotnícky pracovník, ktorý má prístup k vhodnému lekárskeму vybaveniu na zvládnutie závažných vedľajších účinkov. Teizeild sa podáva vo forme infúzie (kvapkanie) do žily (intravenózne, i.v.).

Lekár určí vašu dávku Teizeildu na základe plochy povrchu vášho tela, čo je spôsob merania celkovej plochy povrchu vašej kože.

Ako často sa podáva Teizeild

Infúziu budete dostávať raz denne 14 dní. Každá infúzia bude trvať minimálne 30 minút.

Počas prvých 5 dní liečby vám lekár alebo zdravotná sestra podá perorálne (ústami) iné lieky na zníženie rizika vzniku syndrómu uvoľňovania cytokínov.

Medzi tieto lieky patria:

- ibuprofén alebo naproxén – alebo iné lieky na horúčku, ako je paracetamol
- antihistaminikum – liek používaný na liečbu alergií
- liek proti nevoľnosti.

Ak vám podajú viac Teizeildu, ako máte dostať

Ak vám podajú priveľa Teizeildu, váš lekár bude liečiť a sledovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

Ak vynecháte infúziu Teizeildu

Ak vynecháte plánované podanie infúzie, váš lekár alebo zdravotná sestra bude pokračovať v liečbe v nasledujúci plánovaný deň. Nepodajú vám 2 infúzie v ten istý deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby Teizeildom a po nej vás bude lekár alebo zdravotná sestra sledovať z dôvodu výskytu závažných vedľajších účinkov, ako aj iných vedľajších účinkov, a podľa potreby vás budú liečiť.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Zníženie počtu lymfocytov (typ bielych krviniek) merané vo vyšetreniach krvi.

- Môže sa vyskytnúť po prvej dávke.
- Môže ovplyvniť, ako dobre dokáže vaše telo bojovať proti infekciám.
- Dlhodobý a závažnejší pokles lymfocytov môže zvýšiť vašu náchylnosť na infekcie (pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Teizeild“).
- Počet lymfocytov sa má začať vracat' k normálu po piatej dávke Teizeildu.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Syndróm uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS)

Prejavy a príznaky sa môžu objaviť počas prvých 5 dní liečby a môžu zahŕňať:

- horúčku
- pocit únavy
- bolesť svalov a kĺbov
- nevoľnosť
- bolesť hlavy
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu (produkt rozpadu červených krviniek) v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Infekcie s príznakmi, ako je horúčka, zimnica, únava, nevoľnosť, vracanie, kašeľ, dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuchnuté alebo bolestivé lymfatické uzliny, opuchnutá hrčka, ktorá je teplá na dotyk (absces)
- Precitlivosť s príznakmi, ako je žihľavka, vyrážka, bolesť alebo opuch kĺbov, svrbenie, závrat, sipot, ťažkosti s dýchaním alebo opuch jazyka a pier.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Nízke hladiny krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú zrážať krv (trombocytopenia)
- Nízke hladiny neutrofilov, typ bielych krviniek (neutropénia)
- Nízke hladiny bielych krviniek (leukopénia)
- Zníženie hemoglobínu (bielkoviny v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík v tele)
- Bolesť hlavy
- Vracanie
- Nevoľnosť
- Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
- Vyrážka
- Svrbenie (pruritus)
- Horúčka (pyrexia)
- Pociť únavy (vyčerpanosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Zvýšenie hladín bilirubínu v krvi
- Zvýšené hladiny eozinofilov, typ bielych krviniek (eozinofília)
- Hnačka
- Bolesť brucha
- Svrbenie pokožky
- Červené a svrbíace vyvýšené hrčky (žihľavka)
- Exfoliácia (odlupovanie) kože
- Zimnica

Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Reaktivácia mononukleózy (vírusu Epsteina-Barrovej)
- Bolesť
- Ochorenie

Lekár alebo zdravotná sestra môže prerušiť alebo ukončiť vašu liečbu, ak sa u vás vyskytnú problémy s pečeňou, ak máte závažnú infekciu alebo ak váš krvný obraz zostane príliš nízky.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Teizeild

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra je zodpovedný za správne uchovávanie tohto lieku a likvidáciu všetkého nepoužitého lieku. Nasledovné informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchováajte injekčné liekovky v mrazničke.

Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchováajte vo zvislej polohe.

Po zriedení

Infúzne vaky na i.v.

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča, aby sa liek použil okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Infúzie na báze injekčnej striekačky

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 12 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), za ktorou nasleduje maximálne 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča, aby sa liek použil okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 12 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), za ktorou nasleduje maximálne 6 hodín pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Teizeild obsahuje

- Liečivo je teplizumab
- Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 mg alebo 0,5 mg teplizumabu
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú dibázický fosforečnan sodný, monobázický fosforečnan sodný, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, voda na injekcie (pozri časť 2 „Teizeild obsahuje sodík a polysorbát 80“).

Ako vyzerá Teizeild a obsah balenia

Teizeild je koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke (1 mg/ml). Je to číry, bezfarebný roztok. Teizeild sa dodáva v škatuľke s obsahom 1, 10 alebo 14 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf.: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava na intravenózne podanie

- Teizeild sa musí pred použitím riediť. Vyžaduje si to dvojkrokový postup riedenia.
- Pri príprave na riedenie vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku/injekčné liekovky (roztok má byť číry a bezfarebný). Nepoužívajte, ak spozorujete viditeľné častice alebo sfarbenie roztoku.
- Pripravte použitím aseptického postupu. Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazovú dávku.
- Infúziu začnite podávať okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený infúzny roztok uchovávajte (pozri písomnú informáciu, časť „Ako uchovávať Teizeild“).

Výpočet dávky:

- Pred liečbou vypočítajte BSA pacienta (napr. pomocou Mostellerovho vzorca).
- Dávku vypočítajte na základe dňa liečby pomocou BSA pacienta (pozri časť 4.2).

$$\text{Dávka (x } \mu\text{g)} = \text{Denná dávka} \left(\frac{\text{x } \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

- Na základe BSA pacienta a vypočítanej dávky určite injekčnú liekovku/injekčné liekovky, ktorá sa má/ktoré sa majú použiť.

1. krok: Začiatkové riedenie (1:10)

- Skontrolujte štítok injekčnej liekovky pred prípravou riedenia.

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 2 mg/2 ml:

- Pripravte 18 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v:
 - sterilnej sklenenej injekčnej liekovke
 - alebo
 - sterilnom infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC) s di-(2-etylhexyl)ftalátom (DEHP) ≤ 50 ml
 - alebo
 - sterilnej injekčnej striekačke (z polypropylénu (PP), polykarbonátu (PC) alebo skla)

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripravte 4,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v:
 - sterilnej sklenenej injekčnej liekovke
alebo
 - sterilnom infúznom vaku z PVC s DEHP $\leq$ 25 ml
alebo
 - sterilnej injekčnej striekačky (z PP, PC alebo skla)
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky – toto je začiatkový čas prípravy.

Na základe požiadaviek dávkovania podľa BSA môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Teizeildu.

V tomto prípade, aby ste sa uistili, že je celá dávka na každý deň obsiahnutá v jednom (1) infúznom vaku alebo injekčnej striekačke:

- Pre každú injekčnú liekovku pripravte osobitne roztoky na začiatkové riedenie
- Pridajte celkový objem vypočítanej dávky do jedného infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 2 mg/2 ml:

- Z injekčnej liekovky odoberte 2 ml Teizeildu a pomaly ich pridajte k 18 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne premiešajte pomalým krúžením injekčnej liekovky alebo kývaním infúzneho vaku či injekčnej striekačky. Výsledný zriedený roztok s objemom 20 ml obsahuje 100 mikrogramov (μg)/ml teplizumabu.

Ak používate injekčnú liekovku s obsahom 0,5 mg/0,5 ml:

- Z injekčnej liekovky odoberte 0,5 ml Teizeildu a pomaly pridajte k 4,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne premiešajte pomalým krúžením injekčnej liekovky alebo kývaním infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky. Výsledný zriedený roztok s objemom 5 ml obsahuje 100 mikrogramov (μg)/ml teplizumabu.

Pre obe balenia:

- Vypočítajte objem roztoku Teizeildu s koncentráciou 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (pripraveného v 1. kroku), ktorý sa má ďalej riediť v 2. kroku.

$$\text{Objem začiatkového riedenia, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dávka (x } \mu\text{g})}{100}$$

2. krok: Finálne riedenie

Existujú dva rôzne spôsoby intravenózneho podávania finálneho zriedeného roztoku: infúzne podanie pomocou infúzneho vaku alebo infúzne podanie pomocou injekčnej pumpy. Použite príslušný výpočet v závislosti od zvolenej metódy.

- 1. metóda: Infúzny vak na intravenózne podanie:
 - Pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti odoberte objem zriedeného roztoku s koncentráciou 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ potrebného na vypočítanú dávku v daný deň (pozri 1. krok: Začiatkové riedenie (1:10)).
 - Pomaly pridajte obsah striekačky s dávkou do infúzneho vaku z PVC s DEHP, ktorý obsahuje 25 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Jemne pokývte infúzny vak, aby sa roztok dostatočne premiešal. Netraste.

- Minimálna dĺžka podávania infúzie je 30 minút. Rýchlosť podávania sa môže spomaliť v závislosti od znášanlivosti pacienta.
- 2. metóda: Striekačka (z PP alebo PC) na intravenózne podanie infúzie pomocou injekčnej pumpy [rozsah koncentrácie 15 µg/ml až 60 µg/ml s maximálnym objemom infúzie 60 ml]:
 - Vypočítajte maximálny objem, ktorý je možné podať pre vypočítanú dávku (na základe dňa liečby, dávky a BSA pacienta) s použitím minimálnej koncentrácie infúzie 15 µg/ml.

$$Objem_{Infúzia}(ml) = \frac{Dávka (x \mu g)}{Minimálna koncentrácia infúzie 15 \mu g/ml}$$

- Vypočítajte objem fyziologického roztoku, ktorý sa má pridať do infúznej striekačky:

- c) Ak je vypočítaný maximálny objem, ktorý sa má podať, ≤ 60 ml:

$$Objem_{Fyziologický roztok}(ml) = Objem_{Infúzia}(ml) - Objem_{začiatocné riedenie, 1:10}(ml)$$

- d) Ak vypočítaný maximálny objem, ktorý sa má podať, presiahne 60 ml – maximálny objem infúzie je obmedzený na 60 ml.

$$Objem_{Fyziologický roztok}(ml) = 60 ml - Objem_{začiatocné riedenie, 1:10}(ml)$$

- Odmerajte príslušný objem fyziologického roztoku a preneste ho do infúznej striekačky.
- Pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti odoberte objem zriedeného roztoku Teizeildu vypočítaného vyššie (pozri objem začiatocného riedenia, 1:10) a pridajte ho do infúznej striekačky.
- Jemne pokývte infúznou striekačkou, aby sa roztok dostatočne premiešal. Netraste.
- Pripojte infúznou striekačku k injekčnej pumpy. Injekčná pumpa má podporovať rýchlosť podávania už od 1 ml/hodinu.
- Spustite infúziu pomocou injekčnej pumpy – **nestláčajte striekačku manuálne**. Vypočítajte rýchlosť infúzie (zabezpečte minimálne 30 minút). Maximálna rýchlosť infúzie má byť 2 ml/min (maximálne 120 ml/hodinu). Skutočná rýchlosť sa bude líšiť v závislosti od objemu infúzie, podľa nižšie uvedeného.

$$Rýchlosť infúzie (ml/minútu) = \frac{Objem_{Infúzia}(ml)}{30 minút}$$

- Minimálna dĺžka podávania infúzie je 30 minút. Rýchlosť podávania sa môže spomaliť v závislosti od znášanlivosti pacienta.

Likvidácia

Zvyšná nepoužitá časť zriedeného roztoku Teizeildu v infúznom vaku z PVC s DEHP, injekčnej striekačke alebo sterilnej sklenenej injekčnej liekovke sa má zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.