

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg teplizumaba.

Ena viala vsebuje 2 mg teplizumaba v 2 ml koncentrata (2 mg/2 ml).

Ena viala vsebuje 0,5 mg teplizumaba v 0,5 ml koncentrata (0,5 mg/0,5 ml).

Teplizumab je monoklonsko protitelo (humanizirani IgG1 kapa), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje teplizumaba vsebuje 7,45 mg natrija in 0,10 mg polisorbata 80.

Ena viala z 0,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje teplizumaba vsebuje 1,86 mg natrija in 0,025 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teizeild je indicirano za odložitev pojava 3. stadija sladkorne bolezni tipa 1 (SBT1) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, z 2. stadijem SBT1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Teizeild mora dati zdravstveni delavec, ki ima dostop do ustrezne medicinske podpore, potrebne za obvladanje možnih hudih neželenih učinkov.

Laboratorijska ocena in cepljenja pred uvedbo zdravljenja

- Pred uvedbo zdravila Teizeild je treba opraviti celotno krvno sliko in preiskave jetrnih encimov.
- Zdravila Teizeild ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki imajo (glejte poglavje 4.4):
 - število limfocitov manj kot 1×10^9 limfocitov/l
 - hemoglobin manj kot 100 g/l
 - število trombocitov manj kot 100×10^9 trombocitov/l
 - absolutno število nevtrofilcev manj kot $1,5 \times 10^9$ nevtrofilcev/l
 - zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) ali bilirubin na več kot 1,5-kratno ZMN
 - laboratorijske ali klinične znake akutne okužbe z Epstein-Barrovim virusom (EBV) ali citomegalovirusom (CMV)
 - aktivno resno okužbo ali kronično aktivno okužbo (razen lokaliziranih okužb kože).
- Pred uvedbo zdravila Teizeild je treba opraviti vsa starosti primerna cepljenja (za podrobne smernice glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

V prvih 5 dneh uporabe zdravila Teizeild je treba pred infundiranjem uporabiti premedikacijo z: (1) nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSPVZ) ali paracetamolom, (2) antihistaminikom in/ali (3) lahko se razmisli o uporabi antiemetika (glejte poglavje 4.4). Po potrebi je treba uporabiti dodatne odmerke premedikacije.

Odmerjanje

Zdravilo Teizeild je treba dati v intravenski infuziji (ki mora trajati najmanj 30 minut) in v odmerku na podlagi telesne površine (TP), in sicer enkrat na dan 14 dni zapored, kot sledi:

- 1. dan: 65 mikrogramov/m²
- 2. dan: 125 mikrogramov/m²
- 3. dan: 250 mikrogramov/m²
- 4. dan: 500 mikrogramov/m²
- od 5. do 14. dne: 1030 mikrogramov/m²

Izpuščeni odmerki/odmerki

Če je načrtovana infuzija zdravila Teizeild izpuščena, je treba nadaljevati z dajanjem vseh preostalih odmerkov v zaporednih dneh, tako da se zaključi 14-dnevni cikel zdravljenja.

Prenehanje zdravljenja

Glede na resnost laboratorijskih odstopanj je lahko potrebno začasno prenehanje zdravljenja. Na podlagi klinične presoje je treba zdravljenje prekiniti, če se število trombocitov, nevtrofilcev ali koncentracija hemoglobina znatno zmanjša.

Prekinitev odmerjanja ne sme trajati več kot 3 dni. Dajanje zdravila se lahko nadaljuje z uporabo vseh preostalih odmerkov v zaporednih dneh, tako da je zaključen 14-dnevni cikel zdravljenja (npr. če je na primer odmerek izpuščen 4. in 5. dan, se dajanje zdravila lahko znova začne 6. dan z odmerkom, določenim za 4. dan).

Zdravljenje je treba trajno prenehati, če se pojavi:

- zvišanje jetrnih encimov (ALT ali AST na več kot 5 kratno ZMN) ali bilirubina na več kot 3 kratno ZMN,
- huda limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ limfocitov/l, ki traja 1 teden ali več),
- klinično pomembno (odločitev zdravnika na podlagi podatkov posameznega bolnika) zmanjšanje števila trombocitov, nevtrofilcev ali ravni hemoglobina v treh zaporednih dneh,
- resna okužba.

Za dodatne informacije glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Posebne populacije

Starejši

V klinične študije niso bili vključeni starejši bolniki (stari 65 let ali več).

Okvara ledvic

Študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Za normalizacijo izpostavljenosti zdravilu Teizeild glede na telesno maso je potrebno odmerjanje na podlagi telesne površine (glejte poglavje Odmerjanje in poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Teizeild pri otrocih, mlajših od 8 let, nista dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Teizeild je treba dati v intravenski infuziji, ki mora trajati najmanj 30 minut.

Na isti dan se ne sme dati dveh odmerkov.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 in zadnji del navodila za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli teplizumab, opazili sindrom sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome), in sicer med zdravljenjem in do 28 dni po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.8). Med simptomi CRS so bili zvišana telesna temperatura, navzea, utrujenost, glavobol, mialgija, artralgijska, zvišanje ALT, zvišanje AST in zvišanje celokupnega bilirubina. Ti simptomi so se praviloma pojavili v prvih 5 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Za ublažitev sindroma sproščanja citokinov:

- Pred zdravljenjem je treba dati antipiretike, antihistaminike in/ali antiemetike (glejte poglavje 4.2).
- Med zdravljenjem je treba spremljati jetrne encime in bilirubin, pogosteje v prvem tednu. Zdravljenje je treba prenehati pri bolnikih, ki se jim pojavi zvišanje ALT ali AST na več kot 5-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) ali zvišanje bilirubina na več kot 3-kratno ZMN.
- Simptome CRS je treba zdraviti z antipiretiki, antihistaminiki in/ali antiemetiki. Če se razvije huda oblika CRS, je treba razmisliti o začasni prekinitvi uporabe za 1 ali 2 dni (preostale

odmerke pa je treba uporabiti v zaporednih dneh, da se dokonča celotni 14-dnevni cikel). Če se CRS kljub prekinitvi ne izboljša ali se ponovi, je lahko upravičeno prenehanje zdravljenja.

Resne okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teizeild, so se pojavile bakterijske in virusne okužbe, vključno z gastroenteritisom, celulitisom, pljučnico, abscesom in sepsom (glejte poglavje 4.8). Zdravila Teizeild ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z aktivno resno okužbo ali kronično okužbo (razen lokaliziranih okužb kože). Bolnike je treba med zdravljenjem in po njem spremljati glede znakov in simptomov okužbe. Če se pojavi resna okužba, jo je treba ustrezno zdraviti, zdravljenje z zdravilom Teizeild pa je treba prekiniti.

Limfopenija

V kliničnih študijah se je pri 75 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, pojavila limfopenija. Pri večini bolnikov, ki se jim je pojavila limfopenija, se je število limfocitov začelo popravljati po petem dnevu zdravljenja in se je vrnilo na vrednosti pred začetkom zdravljenja v dveh tednih po zaključku zdravljenja in brez prekinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.8).

Med obdobjem zdravljenja je treba spremljati število belih krvnih celic. Če se pojavi dolgotrajna huda limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ celic/l, ki traja 1 teden ali več), je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teizeild, so se pojavile akutne preobčutljivostne reakcije, vključno s serumsko boleznijo, angioedemom, urtikarijo, izpuščajem, bruhanjem in bronhospazmom. Pri najmanj enem bolniku so se pojavile generalizirane kožne reakcije in anafilaksija (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Teizeild prekiniti in takoj zagotoviti ustrezno zdravljenje.

Cepjenja

Varnost cepljenja bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, z živimi oslavljenimi cepivi ni raziskana. Poleg tega lahko zdravilo Teizeild vpliva na imunski odziv na cepljenje in zmanjša učinkovitost cepiva.

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teizeild je treba opraviti vsa starosti primerna cepljenja (glejte poglavje 4.2).
- Inaktivirana ali mRNA cepiva niso priporočljiva v 2 tednih pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in do 6 tednov po končanem zdravljenju.
- Živa oslavljenega cepiva niso priporočljiva v 8 tednih pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in do 52 tednov po končanem zdravljenju.

Spremljanje glukoze

Spremljati je treba tako glukozo v krvi kot znake in simptome hipoglikemije ali hiperglikemije ter obravnavati sladkorno bolezen v skladu z veljavnimi smernicami.

Drugi pomisleki

Bolniki ne smejo imeti sladkorne bolezni tipa 2 (SBT2) ali sekundarne disglikemije zaradi kakršne koli druge motnje, razen SBT1 (npr. sladkorna bolezen zaradi zdravil ali operacije, monogenska sladkorna bolezen).

Izobraževalno gradivo

Zdravstveni delavci, vključeni v obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, morajo biti seznanjeni z vodnikoma, ki sta na voljo za varno uporabo tega zdravila, in morajo bolnike seznaniti z možnimi tveganji, povezanimi z uporabo zdravila Teizeild.

- Vodnik za zmanjšanje tveganj za zdravstvene delavce: Vodnik za zdravstvene delavce.
- Vodnik za zmanjšanje tveganj za bolnike: Vodnik za bolnike – bolnikom ga morajo zagotoviti zdravstveni delavci.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Zdravilo Teizeild se daje v intravenski 0,9 % raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6).

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,10 mg polisorbata 80 na eno 2-ml vialo in 0,025 mg polisorbata 80 na eno 0,5-ml vialo, kar je enako 0,05 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli.

Zdravilo Teizeild je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, povezana s pomembnimi jetrnimi nepravilnostmi ali citopenijami, ali druga imunomodulacijska zdravila.

Med uporabo zdravila Teizeild se lahko pojavi sindrom sproščanja citokinov, ki ga spremlja rahlo in prehodno povečanje koncentracije IL-6.

Pri zdravilu Teizeild ni pričakovati, da bi se pojavila kakršna koli pomembna medsebojna delovanja z zdravili, posredovana s citokromom P450.

Zdravilo Teizeild lahko vpliva na imunski odziv na cepljenje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s teplizumabom in še 30 dni po njegovem zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravila Teizeild ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi teplizumaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Teizeild ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se teplizumab pri človeku izloča v materino mleko. Toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje teplizumaba v mleko miši v laktaciji (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dojenje je treba prenehati med zdravljenjem z zdravilom Teizeild in še 30 dni po zadnjem odmerku zdravila.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivih teplizumaba na plodnost ni. Pri mišjih samicah in samcih, ki so prejeli nadomestno protitelo proti mišjemu CD3, plodnost in reproduktivna sposobnost nista bili prizadeti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Teizeild ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o utrujenosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili limfopenija (75 %), levkopenija (58 %), nevtropenija (37 %) in izpuščaj (36 %). Najpogostejši resen neželeni učinek je bil sindrom sproščanja citokinov (0,9 %). Med drugimi resnimi neželenimi učinki so bili zvišanje alanin-aminotransferaze (0,2 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze (0,2 %), limfopenija (0,2 %), nevtropenija (0,2 %) in okužba (0,2 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih v združeni analizi varnosti v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg, so prikazani v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in predstavljeni po kategorijah pogostnosti: zelo pogosti: ($\geq 1/10$), pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki: ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki: ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			okužbe ¹	reaktivacija Epstein-Barrovega virusa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, znižanje hemoglobina	eozinofilija		
Bolezni imunskega sistema		sindrom sproščanja citokinov	preobčutljivost ¹	
Bolezni živčevja	glavobol			
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea	driska, bolečina v trebuhu		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze	zvišanje bilirubina		

Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje	makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, urtikarija, ekzfoliacija kože		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, utrujenost	mrzlica		bolečina, bolezen

¹ Opisane kot resne – glejte “Opis izbranih neželenih učinkov”.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

V študiji TN-10 so o CRS poročali pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.

V skupini 7 kliničnih študij se je CRS pojavil pri 6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild. Pri 14 % teh bolnikov je bil CRS resen (glejte poglavje 4.4). Zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz so pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teizeild, ki so imeli CRS.

Resne okužbe

V študiji TN-10 so o resnih okužbah (celulitis, gastroenteritis, pljučnica, okužba rane) poročali pri 9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.

V skupini 7 kliničnih študij so o resnih okužbah poročali pri 3,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild; med temi okužbami so bili gastroenteritis, celulitis, pljučnica, absces, sepsa in infekcijska mononukleoz.

Limfopenija

V študiji TN-10 so o limfopeniji poročali pri 73 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.

Povprečno najmanjše število limfocitov je bilo doseženo 5. dan zdravljenja, z izboljšanjem in vrnitvijo na izhodiščno vrednost do 6. tedna (glejte poglavje 4.4).

V skupini 7 kliničnih študij se je huda limfopenija ($< 0,5 \times 10^9$ celic/l), ki je trajala 1 teden ali več, pojavila pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild; 0,5 % bolnikov je zaradi limfopenije trajno prenehalo zdravljenje.

Izpuščaj in preobčutljivostne reakcije

V študiji TN-10 so med uporabo zdravil Teizeild poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Serumsko bolezen so opazili pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.

V skupini bolnikov iz 7 kliničnih študij:

- Anafilaksija (s hipoksijo in bronhospazmom) se je pojavila pri enem bolniku, zdravljemem z zdravilom Teizeild, in bolnik je bil hospitaliziran.
- Angioedem (periorbitalni angioedem in angioedem obraza) so opazali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.
- O perifernih in generaliziranih edemih so poročali pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.
- Izpuščaj so opazali pri 36 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild. Resen izpuščaj je imelo 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.
- O urtikariji so poročali pri 2,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.
- O preobčutljivostni reakciji so poročali pri 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild. Resna preobčutljivostna reakcija se je pojavila pri manj kot 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild.

Znižanje vrednosti hemoglobina in trombocitopenija

V skupini 7 kliničnih študij so o znižanih vrednostih hemoglobina poročali pri 23 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, in o trombocitopeniji pri 17 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild; do okrevanja je prišlo v 2 do 4 tednih po zdravljenju. V kliničnih študijah je 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, prekinilo zdravljenje zaradi hemoglobina manj kot 85 g/l (ali zmanjšanja za več kot 20 g/l na vrednost manj kot 100 g/l), 1 % pa je zdravilo Teizeild prenehalo uporabljati zaradi števila trombocitov manj kot $50 \times 10^9/l$.

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov in bilirubina

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teizeild, so opazali zvišanje vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, in sicer tako v okviru CRS kot pri bolnikih brez CRS. Laboratorijske analize so pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, pokazale najvišjo ALT nad 3-kratno ZMN. Kar zadeva AST, je imelo 5,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild, najvišjo AST nad 3-kratno ZMN. Večina zvišanj vrednosti jetrnih encimov je bilo prehodnih in so minila v 1 do 2 tednih po zdravljenju.

Imunogenost

Opažena pojavnost protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) je močno odvisna od občutljivosti in specifičnosti preizkusa. Razlike v metodah preizkusov onemogočajo smiselno primerjavo pojavnosti protiteles proti zdravilu v spodaj opisanih študijah s pojavnostjo protiteles proti zdravilu v drugih študijah.

S placebom nadzorovana študija pri bolnikih v starosti 8 let ali več, ki so imeli 2. stadij SBT1 (študija TN-10) (glejte poglavje 5.1), je pokazala, da so se med zdravljenjem nastala protitelesa proti teplizumabu pojavila pri 57 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Teizeild; pri 46 % od teh so se pojavila nevtralizacijska protitelesa.

Na podlagi razpoložljivih podatkov dokončni sklepi o vplivu ADA na farmakokinetiko, farmakodinamiko ali učinkovitost zdravila Teizeild niso mogoči.

Pediatrična populacija

Imunogenost pri otrocih, mlajših od 8 let, ni dokazana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem teplizumaba ni.

Za preveliko odmerjanje zdravila Teizeild ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov ter nemudoma ustrezno ukrepati upoštevaje klinično presojo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje diabetesa, oznaka ATC: A10XX01

Mehanizem delovanja

Teplizumab se veže na CD3 (celični površinski antigen na limfocitih T), s čimer upočasni napredovanje bolezni pri bolnikih z 2. stadijem SBT1. Mehanizem lahko vključuje delno agonistično signaliziranje, ki povzroči deaktivacijo avtoreaktivnih limfocitov T CD8+ in zmanjšano imunsko posredovano uničevanje beta celic. Teplizumab poveča delež celic T CD8+ z znaki izčrpanja v periferni krvi.

Farmakodinamični učinki

Klinične študije so pokazale, da se teplizumab med zdravljenjem veže na molekule CD3 na površini celic T CD4+ in CD8+, kompleks teplizumab/CD3 pa se s površine celic T internalizira. Farmakodinamični učinki vključujejo prehodno limfopenijo z zmanjšanjem števila celic T v obtoku; najnižja vrednost je dosežena 5. dan uporabe med 14-dnevnim ciklom zdravljenja s teplizumabom (glejte poglavje 4.4). Razmerje med izpostavljenostjo teplizumabu in odzivom nanj ter časovni potek farmakodinamičnega odziva za varnost in učinkovitost teplizumaba nista povsem opredeljena.

Ciljna populacija bolnikov

Teplizumab je indiciran pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, ki imajo diagnozo 2. stadija SBT1.

2. stadij SBT1, potrjen:

- s pozitivnim izvidom vsaj dveh avtoprotiteles proti celicam pankreatičnih otočkov,
- z disglukemijo brez očitne hiperglikemije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost teplizumaba so raziskali v naslednji klinični študiji:

Študija TN-10

Randomizirana, dvojno slepa, z dogodki vodena in s placebom nadzorovana študija pri 76 bolnikih v starosti od 8 do 49 let z 2. stadijem SBT1. 2. stadij SBT1 je bila opredeljena kot prisotnost obeh naslednjih znakov:

1. Prisotnost dveh ali več od naslednjih avtoprotiteles proti otočkom pankreasa:
 - avtoprotiteles proti glutamat dekarboksilazi 65 (GAD)
 - avtoprotiteles proti insulinu (IAA)
 - avtoprotiteles proti z insulinomom povezanemu antigenu 2 (IA-2A)
 - avtoprotiteles proti prenašalcu cinka 8 (ZnT8)
 - avtoprotiteles proti celicam otočkov (ICA)
2. Disglukemija na oralnem glukoznem tolerančnem testu

V tej študiji so bolnike v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje teplizumaba ali placeba enkrat na dan v intravenski infuziji 14 dni. Terapevtski skupini sta bili:

- 1. skupina: dnevni intravenski odmerki 51 mikrogramov/m², 103 mikrograme/m², 207 mikrogramov/m² in 413 mikrogramov/m² 0. in 3. dan študije ter 1 odmerek 826 mikrogramov/m² vsak dan od 4. do 13. dneva študije. Celotni odmerek za 14-dnevni cikel je bil približno 9034 mikrogramov/m².
- 2. skupina: samo intravenski placebo.

Celotna izpostavljenost zdravilu je bila pri bolnikih v skupini s teplizumabom primerljiva celotni izpostavljenosti zdravilu, doseženi s priporočenim celotnim odmerkom teplizumaba (glejte poglavje 4.2). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v tej študiji je bil čas od randomizacije do diagnoze 3. stadija SBT1.

Izhodiščne značilnosti bolnikov

V tej študiji je bilo 45 % udeleženih ženskega spola in mediana starosti je bila 14 let (72 % je bilo mlajših od 18 let). Značilnosti bolnikov so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2. Izhodiščne značilnosti odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 8 let ali več, z 2. stadijem SBT1 (študija TN-10)¹

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Starostna skupina		
≥ 18 let	34 %	19 %
< 18 let	66 %	81 %
Kvartili pediatrične starostne skupine		
od 8 do < 11 let	21 %	25 %
od 11 do < 14 let	27 %	31 %
od 14 do < 18 let	18 %	25 %
Glukoza, mg/dl²		
mediana (min, maks)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
OGTT 30 minut, mediana (min, maks)	161 (99, 237)	165 (121, 223)
OGTT 60 minut, mediana (min, maks)	186 (97, 244)	173 (77, 233)
OGTT 90 minut, mediana (min, maks)	175 (98, 242)	159 (82, 244)
OGTT 120 minut, mediana (min, maks)	152 (87, 240)	144 (81, 217)
HbA1c, %		
mediana (min, maks)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 in DR4	25 %	22 %
samo DR3	23 %	25 %
samo DR4	36 %	44 %
niti DR3 niti DR4	11 %	9 %
ni analizirano	5 %	0
Pozitivnost za posamezne vrste avtoprotiteles		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %
Pozitivna avtoprotitelesa (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %

	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %

¹ Populacija z-namenom-zdravljenja (ZNZ)

² Podatki o glukozi so vrednosti površine pod krivuljo koncentracije skozi čas (AUC) iz oralnega glukoznega tolerančnega testa.

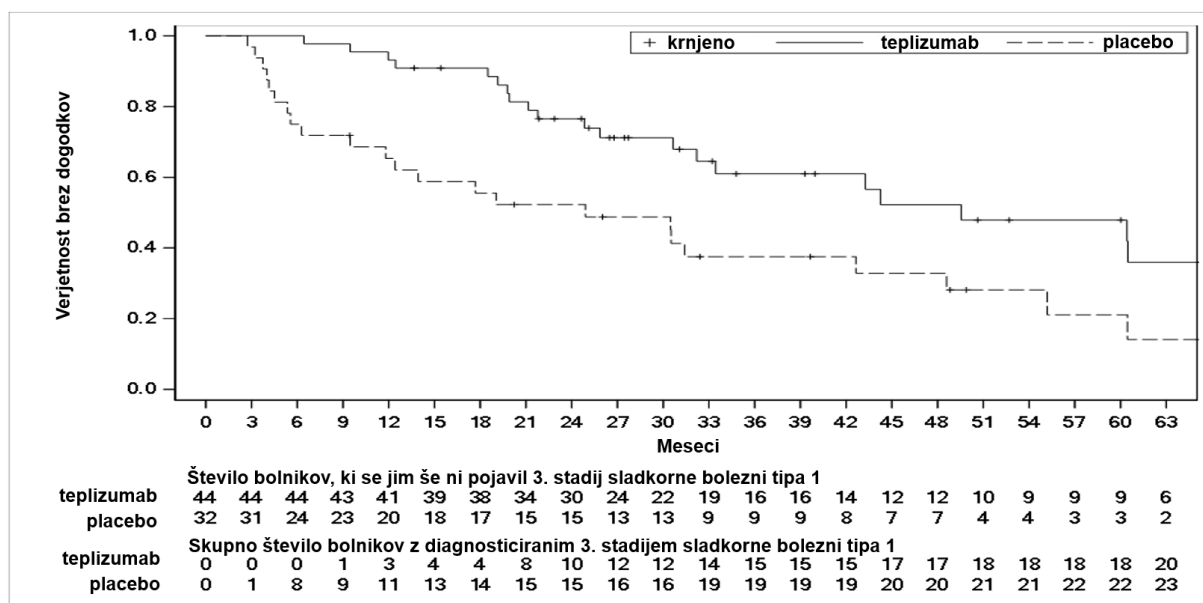
Okrajšave: HbA1c = hemoglobin A1c, SD = standardni odklon, HLA = humani levkocitni antigen, GAD65 = glutamat dekarboksilaza 65 (GAD), avtoprotitelo proti insulinu, IA-2A = avtoprotitelo proti z insulinomom povezane antigenu 2, ZnT8 = avtoprotitelo proti prenašalcu cinka 8, ICA = avtoprotitelo proti celicam otočkov.

Rezultati učinkovitosti

V študiji TN-10 je bil 3. stadij SBT1 diagnosticiran pri 20 (45 %) bolnikih, zdravljenih s teplizumabom, in pri 23 (72 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Coxov model sorazmernih ogroženosti, stratificiran po starosti in stanju oralnega glukoznega tolerančnega testa ob randomizaciji, je pokazal, da je bila mediana časa od randomizacije do diagnoze 3. stadija SBT1 v skupini s teplizumabom 50 mesecev in v skupini s placebom 25 mesecev; razlika je bila tako 25 mesecev. Ob mediani spremljanja 51 mesecev je zdravljenje s teplizumabom statistično značilno odložilo razvoj 3. stadija SBT1; razmerje ogroženosti je 0,41 (95 % IZ: od 0,22 do 0,78, $p = 0,0066$) (slika 1).

Študija TN-10 ni bila načrtovana za ugotavljanje razlike v učinkovitosti med podskupinami na podlagi demografskih značilnosti ali izhodiščnih značilnosti bolezni.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja časa do diagnoze 3. stadija SBT1 pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, z 2. stadijem SBT1 glede na terapevtsko skupino (študija TN-10)¹



¹ Populacija ZNZ

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Teizeild, ki vsebuje teplizumab, za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju 3. stadija sladkorne bolezni tipa 1, kot je za odobreno indikacijo zdravila navedeno v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) EMEA-000524-PIP02-24 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ni pričakovati, da bi teplizumab med 14-dnevno uporabo dosegel koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Teplizumab se daje intravensko, zato informacij o absorpciji ni.

Porazdelitev

Teplizumab je monoklonsko protitelo, zato študij vezave na beljakovine niso izvedli.

Presnova

Predvidoma se teplizumab po katabolnih poteh presnovi v majhne peptide.

Izločanje

Navidezni eliminacijski razpolovni čas teplizumaba je približno 3 dni.

Posebne populacije

Starost

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki teplizumaba glede na starost (starost od 8 do 35 let) niso opazili.

Spol

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki teplizumaba glede na spol niso opazili.

Rasa

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki teplizumaba glede na rasno skupino (belci, Azijci) niso opazili.

Telesna masa

Odmerjanje na podlagi telesne površine normalizira izpostavljenost teplizumabu glede na telesno maso.

Okvara ledvic

Specifičnih študij za oceno farmakokinetike teplizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Okvara jeter

Specifičnih študij za oceno farmakokinetike teplizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika teplizumaba pri otrocih, mlajših od 8 let, ni dokazana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij za oceno genotoksičnega potenciala (vključno z mutagenostjo) teplizumaba niso izvedli. Teplizumab je protitelo in tako ni pričakovati, da bi neposredno medsebojno deloval z DNA. Dolgoročnih študij za oceno karcinogenega potenciala teplizumaba niso izvedli. Na podlagi ocene teže dokazov in predlaganega dolgoročnega imunomodulatornega načina delovanja ni mogoče v celoti izključiti zelo nizkega potencialnega tveganja za rakotvornost.

Razvojna in reproduktivna toksičnost

Predklinične študije na miših z uporabo nadomestnega protitelesa, usmerjenega na mišji CD3, kažejo neposreden ali posreden škodljiv učinek na brejost in embrionalni/fetalni razvoj.

V študiji embriofetalne razvojne toksičnosti na brejih miših s subkutanim injiciranjem odmerkov 0; 0,03; 0,3 ali 20 mg/kg na 6., 10. in 14. dan gestacije so v skupini z 20 mg/kg opazili več poimplantacijskih izgub ob hkratni toksičnosti za samice matere.

V pred- in ponatalni študiji razvojne toksičnosti na brejih miših, ki so od 6. dne gestacije do 19. dne laktacije vsake 3 dni prejele odmerke 0; 0,3; 3 ali 20 mg/kg, niso opazili toksičnosti za samice matere ali večje pojavnosti poimplantacijskih izgub. Pri 20 mg/kg so pri mladičih 35. in 84. postnatalni dan opazili zmanjšanje populacije celic T in povečanje populacije celic B ter zmanjšanje pridobljenega imunskega odziva na hemocianin morskega polža (KLH – keyhole limpet hemocyanin). Nadomestno protitelo je bilo v serumu mladičev prisotno v koncentraciji, ki je bila manjša od 1,5 % koncentracije v serumu samic mater pri visokem odmerku. Pri mladičih samic, ki so prejemale odmerek 20 mg/kg, so opazili trend k zmanjšanju plodnosti.

Pri mišjih samicah in samcih, ki so prejemali mišje nadomestno protitelo proti mišjemu CD3, uporabljeno subkutano v odmerkih do 20 mg/kg, plodnost in reproduktivna sposobnost nista bili prizadeti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidrogenfosfat
Natrijev dihidrogenfosfat
Polisorbat 80 (E 433)
Natrijev klorid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravila Teizeild se ne sme infundirati v isti intravenski liniji sočasno z drugimi zdravili.

Inkompatibilni materiali

- Intravenske infuzijske vrečke iz etilen-propilen kopolimera (EPC) ali polipropilena (PP)
- Infuzijski kompleti z zaščito pred svetlobo
- Za odmerek zdravila Teizeild < 68 mikrogramov: polietilen (PE) in mešanica poliolefina (PO).
- Za odmerek zdravila Teizeild < 240 mikrogramov: vrečke iz etilen-vinil acetata (EVA).
- Steklene viala ali steklene injekcijske brizge za pripravo končne razredčitve in infundiranje.

To zdravilo je treba pripraviti in dati, kot je opisano v poglavjih 4.2 in 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po redčenju

Intravenske infuzijske vrečke

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo je bila dokazana za 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika se priporoča, da se zdravilo uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer ta čas ne sme biti daljši od 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Infuzije s pomočjo injekcijske brizge

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo je bila dokazana za 12 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ki jim je sledilo največ 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika se priporoča, da se zdravilo uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer ta čas ne sme biti daljši od 12 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ki jim sledi največ 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Teizeild je na voljo kot:

2-ml koncentrat, ki vsebuje 2 mg teplizumaba, v 2-ml steklenih vialah iz borosilikatnega stekla tipa 1 z butilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom ter modro polipropilensko odstranljivo zaporko. Velikosti pakiranja: 1, 10 ali 14 vial.

0,5-ml koncentrat, ki vsebuje 0,5 mg teplizumaba, v 2-ml steklenih vialah iz borosilikatnega stekla tipa 1 z butilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom ter oranžno polipropilensko odstranljivo zaporko. Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava za intravensko uporabo

- Zdravilo Teizeild je treba pred uporabo redčiti. To zahteva postopek redčenja v dveh korakih.
- Med pripravo na redčenje je treba vialo(-e) pred uporabo pregledati (raztopina mora biti bistra in brezbarvna). Ne uporabite, če so opazni delci ali obarvanje.
- Pripravite z aseptičnim postopkom. Vsaka viala je namenjena le za enkratni odmerek.
- Z infundiranjem začnite takoj po redčenju. Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo shranite (glejte poglavje 6.3).

Izračun odmerka:

- Pred zdravljenjem izračunajte bolnikovo telesno površino (TP) (npr. po Mostellerjevi formuli).
- Na podlagi bolnikove telesne površine (TP) izračunajte odmerek glede na dan zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

$$\text{Odmerek (x mcg)} = \text{dnevna odmerna raven} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{TP (m}^2\text{)}$$

- Določite vialo(-e), ki jo/jih boste uporabili, glede na bolnikovo telesno površino (TP) in izračunan odmerek.

1. korak: Začetno redčenje (1:10)

- Preverite nalepko vial, preden pripravite raztopino.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 2 mg/2 ml:

- Pripravite 18 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v:
 - sterilni stekleni vial
ali
 - sterilni infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC) z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ≤ 50 mL
ali
 - sterilni injekcijski brizgi (polipropilen (PP), polikarbonat (PC) ali steklo)

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripravite 4,5 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v:
 - sterilni stekleni vial
ali
 - sterilni infuzijski vrečki iz PVC z DEHP ≤ 25 mL
ali
 - sterilni injekcijski brizgi (PP, PC ali steklo)
- Odstranite pokrovček z vial – to velja kot čas začetka priprave (glejte poglavje 6.3).

Glede na zahteve za odmerjanje na podlagi telesne površine je lahko potrebna več kot 1 viala zdravila Teizeild.

Da boste v tem primeru zagotovili, da je celoten dnevni odmerek v eni (1) infuzijski vrečki ali brizgi:

- pripravite ločeni začetni raztopini za redčenje za vsako vialo.
- skupno količino za izračunani odmerek dodajte v eno samo infuzijsko vrečko ali brizgo.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 2 mg/2 ml:

- Iz vialo vzemite 2 ml zdravila Teizeild in ga počasi dodajte v 18 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno premešajte tako, da počasi vrtite vialo ali obračate infuzijsko vrečko ali brizgo. Dobljenih 20 ml redčene raztopine vsebuje 100 mikrogramov (mcg) teplizumaba na mililiter.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 0,5 mg/0,5 ml:

- Iz vialo vzemite 0,5 ml zdravila Teizeild in ga počasi dodajte v 4,5 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno premešajte tako, da počasi vrtite vialo ali obračate infuzijsko vrečko ali brizgo. Dobljenih 5 ml redčene raztopine vsebuje 100 mikrogramov (mcg) teplizumaba na mililiter.

Za obe jakosti:

- Izračunajte količino raztopine zdravila Teizeild 100 mcg/ml (pripravljene v 1. koraku), ki jo je treba nadalje redčiti v 2. koraku.

$$\text{Količina začetnega redčenja, 1:10 (ml)} = \frac{\text{odmerek (x mcg)}}{100}$$

2. korak: Končno redčenje

Za intravensko dajanje končnega redčenja obstajata dve metodi: infundiranje z infuzijsko vrečko ali s črpalko na brizgo. Uporabite ustrezen izračun glede na izbrano metodo.

- Metoda 1: Infuzijska vrečka za intravensko dajanje:
 - Z ustrezno veliko brizgo vzemite količino redčene raztopine, potrebno za izračunani odmerek za tisti dan, iz raztopine 100 mcg/ml (glejte 1. korak: Začetno redčenje (1:10)).
 - Počasi dodajte vsebino brizge, v kateri je odmerek, v infuzijsko vrečko iz PVC z DEHP, ki vsebuje 25 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno obračajte infuzijsko vrečko, da se raztopina ustrezno premeša. Ne stresajte.
 - Dajanje infuzije traja najmanj 30 minut. Hitrost lahko upočasnite za bolnikovo lažje prenašanje.

- Metoda 2: Brizga (PP ali PC) za intravensko infundiranje s črpalko na brizgo [razpon koncentracije od 15 do 60 mcg/ml z največjo količino infuzije 60 ml]:

- Izračunajte največjo količino, ki jo je mogoče dati za izračunani odmerek (na podlagi dneva zdravljenja, odmerka in bolnikove telesne površine) ob uporabi najmanjše infuzijske koncentracije 15 mcg/ml.

$$\text{Količina}_{\text{infuzije}} (\text{ml}) = \frac{\text{odmerek (x mcg)}}{\text{najmanjša infuzijska koncentracija 15 mcg/ml}}$$

- Izračunajte količino fiziološke raztopine, ki jo je treba dodati v infuzijsko brizgo:

- a) Če je izračunana največja količina, ki jo je treba dati, ≤ 60 ml:

$$\text{Količina}_{\text{fiziološke raztopine}} (\text{ml}) = \text{količina}_{\text{infuzije}} (\text{ml}) - \text{količina}_{\text{začetnega redčenja, 1:10}} (\text{ml})$$

- b) Če izračunana največja količina, ki jo je treba dati, presega 60 ml, je največja količina za infuzijo omejena na 60 ml.

$$\text{Količina}_{\text{fiziološke raztopine}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{količina}_{\text{začetnega redčenja, 1:10}} (\text{ml})$$

- Odmerite ustrezno količino fiziološke raztopine in jo prenesite v infuzijsko brizgo.
- Z ustrezno veliko brizgo vzemite zgoraj izračunano količino redčene raztopine zdravila Teizeild (glejte količino začetnega redčenja, 1:10) in jo dodajte v infuzijsko brizgo.
- Previdno obračajte infuzijsko brizgo, da se raztopina ustrezno premeša. Ne stresajte.
- Namestite infuzijsko brizgo v črpalko na brizgo. Črpalka na brizgo mora omogočati hitrosti infundiranja navzdol vse do 1 ml/uro.
- Infuzijo izvedite s črpalko na brizgo – **brizge ne potiskajte ročno**. Izračunajte hitrost infundiranja (da boste zagotovili trajanje najmanj 30 minut). Največja hitrost infundiranja

je lahko 2 ml/min (največ 120 ml/uro). Dejanska hitrost se bo razlikovala glede na količino infuzije, kot je prikazano spodaj.

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/minuto)} = \frac{\text{količina}_{\text{infuzije}}(\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$

- Dajanje infuzije traja najmanj 30 minut. Hitrost lahko upočasnite za bolnikovo lažje prenašanje.

Odstranjevanje

Neuporabljeno preostalo redčeno raztopino zdravila Teizeild v infuzijski vrečki iz PVC z DEHP, brizgi ali sterilni stekleni viali je treba zavreči.

Vso neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. januar 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Sanofi B. V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzerek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Teizeild na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi morebitnimi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je posredovanje informacij o tveganjih, povezanih z uporabo zdravila Teizeild, in njihovem obvladovanju.

Imetnik dovoljenja za promet bo poskrbel, da bodo imeli v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Teizeild na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Teizeild, dostop do oziroma bodo dobili naslednja izobraževalna gradiva/gradiva z nasveti o varnosti, ki jih bodo razdeljevali strokovni organi:

- Vodnik za zmanjšanje tveganj za zdravstvene delavce: Vodnik za zdravstvene delavce
- Vodnik za zmanjšanje tveganj za bolnike: Vodnik za bolnike

Vodnik za zdravstvene delavce

Namen je zagotoviti (ob predpisovanju in uvedbi zdravljenja s teplizumabom) pogovor med zdravnikom, ki zdravilo predpiše, in bolnikom/zakonitim zastopnikom o specifičnih informacijah in pomembnih priporočilih glede zdravljenja s teplizumabom. Ti se nanašajo na sledeča varnostna tveganja:

- sindrom sproščanja citokinov,
- limfopenijo,
- hude okužbe.

Vodnik za zdravstvene delavce obsega naslednje ključne elemente:

- informacije v zvezi z zahtevo po uporabi premedikacije ter spremljanju celotne krvne slike in jetrnih encimov pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po njem,
- smernice za cepljenje pred zdravljenjem ali po njem.

Vodnik za bolnike

Namen vodnika je bolnike, zdravljene s teplizumabom, in njihove zakonite zastopnike seznaniti s tveganji, povezanimi z uporabo teplizumaba, in jih usposobiti za prepoznavanje znakov in simptomov, ki opozarjajo na ta tveganja.

Ob uvedbi zdravljenja bodo zdravstveni delavci bolnikom/zakonitim zastopnikom izročili vodnik za bolnike (ki ga morajo bolniki shraniti, tako da ga lahko pokažejo drugim zdravstvenim delavcem, vključenim v njihovo zdravljenje). Zdravstveni delavci lahko prenesejo ta vodnik za bolnike v državah, kjer je na voljo. Vodnik za bolnike bolnikom pomaga prepoznati sledeča varnostna tveganja:

- sindrom sproščanja citokinov,
- limfopenijo,
- hude okužbe.

Vodnik za bolnike obsega naslednje ključne elemente:

- informacije o izobraževanju bolnikov o znakih/simptomih, ki lahko kažejo na ta tveganja, in o takojšnjem obveščanju zdravnika ali medicinske sestre v primeru njihovega pojava,
- smernice za cepljenja pred zdravljenjem ali po njem,
- priporočilo bolnikom/zakonicim zastopnikom, naj natančno preberejo navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
teplizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 2 mg teplizumaba v 2 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala, 2 mg/2 ml

10 vial, 2 mg/2 ml

14 vial, 2 mg/2 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Intravenska uporaba po redčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

[vstavljena bo QR koda]

teizeild.info.sanofi

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti zdravila po redčenju preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/25/1998/001 1 viala

EU/1/25/1998/002 10 vial

EU/1/25/1998/003 14 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
teplizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 0,5 mg teplizumaba v 0,5 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala, 0,5 mg/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Intravenska uporaba po redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
[vstavljena bo QR koda]
teizeild.info.sanofi

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti zdravila po redčenju preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/25/1998/004 1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POTI UPORABE

Teizeild 1 mg/ml sterilni koncentrat
teplizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POTI UPORABE

Teizeild 1 mg/ml sterilni koncentrat
teplizumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Teizeild 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje teplizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Teizeild in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Teizeild
3. Kako se daje zdravilo Teizeild
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Teizeild
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Teizeild in za kaj ga uporabljamo

Teizeild je zdravilo, ki vsebuje učinkovino teplizumab. Teplizumab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki je zasnovana za prepoznavanje in vezavo na tarčno mesto.

Zdravilo Teizeild se uporablja pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali več, ki imajo 2. stadij sladkorne bolezni tipa 1 (SBT1). Pri teh bolnikih se uporablja za odložitev pojava 3. stadija SBT1.

Sladkorna bolezen tipa 1 (SBT1) je avtoimuno stanje, ki se pojavi, če imunski sistem (naravna obramba telesa) pomotoma napada celice trebušne slinavke (imenovane celice beta), ki proizvajajo insulin (hormon, ki nadzoruje količino glukoze (sladkorja) v krvi). Sčasoma to vodi do popolnega pomanjkanja insulina v telesu.

SBT1 se razvije v treh stadijih. V 1. stadiju SBT1 je koncentracija krvnega sladkorja normalna in nimate simptomov. V 2. stadiju SBT1 se koncentracija krvnega sladkorja začne zviševati in postane nenormalna. V 3. stadiju SBT1 telo samo ne proizvede dovolj insulina za uravnavanje krvnega sladkorja in je za obvladovanje stanja potrebno zdravljenje z insulinom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teizeild bo zdravnik potrdil, da imate 2. stadij SBT1 z dokazom pozitivnega testa za 2 ali več avtoproteles (vrsta beljakovine, ki jo tvori imunski sistem, kar kaže na avtoimunsko uničevanje celic beta trebušne slinavke) in da imate disglukemijo brez stalno visokih koncentracij krvnega sladkorja (očitna hiperglikemija).

Učinkovina v zdravilu Teizeild, teplizumab, se veže na aktivirajočo molekulo na površini celic T (vrsta belih krvnih celic), imenovano CD3. Z vezavo na CD3 teplizumab deaktivira celice T, ki napadajo in uničujejo celice beta, kar pomaga ohranjati delovanje celic beta in upočasni napredovanje SBT1.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Teizeild ali o zdravljenju s tem zdravilom, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Teizeild

Zdravila Teizeild ne smete dobiti:

- če ste alergični na teplizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Teizeild, se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite o vseh svojih zdravstvenih težavah, vključno če:

- imate resno okužbo – okužbo, ki ne mine ali se ponavlja.
- ste pred kratkim opravili kakšno cepljenje ali imate kakšno cepljenje načrtovano. Zdravilo Teizeild lahko vpliva na to, kako dobro delujejo cepiva. Preden dobite kakšno cepivo, morate zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu povedati, da prejimate zdravilo Teizeild. Glede na vrsto cepiva vam bo zdravnik povedal, kdaj pred in po zdravljenju z zdravilom Teizeild lahko varno prejmete kakšno cepivo.

Po prejemu zdravila Teizeild

Zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma obvestite, če opazite kaj od naslednjega:

- Zvišano telesno temperaturo, navzeo, utrujenost, glavobol, bolečino v mišicah (mialgijo), bolečino v sklepih (artralgijo) ali zvišanje jetrnih encimov v krvi, kar so lahko znaki in simptomi resnega stanja, imenovanega sindrom sproščanja citokinov (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- Zvišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenost, navzeo, bruhanje, kašelj, kratko sapo, bolečino v prsnem košu, otekle bezgavke ali bolečo, oteklo bulo, ki je topla na otip (abces). To so lahko simptomi okužbe (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- Srbeč izpuščaj, izpuščaj, bolečino ali otekanje sklepov, srbenje, omotico, sopenje, težko dihanje ali otekanje jezika in ustnic. To so lahko simptomi alergijske reakcije (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Zdravilo Teizeild lahko zmanjša število limfocitov, vrsto belih krvnih celic, ki pomagajo premagovati okužbe (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teizeild in med zdravljenjem napotil na preiskave krvi za kontrolo jeter in celotne krvne slike.

Vodnik za bolnike

Zdravnik vam bo zagotovil vodnik za bolnike, ki vključuje informacije o možnih neželenih učinkih, njihovih simptomih in navodila, kaj storiti, če se pojavijo. Skrbno jih preberite; če imate kakršna koli vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci

Varnost in učinkovitost zdravila Teizeild pri otrocih, mlajših od 8 let, nista dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Teizeild

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Zdravilo Teizeild namreč lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

- Zdravila Teizeild ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če dojite ali nameravate dojiti. Ni znano, ali zdravilo Teizeild prehaja v materino mleko in ali lahko škoduje vašemu otroku.

- Dojenje je priporočljivo prekiniti med zdravljenjem z zdravilom Teizeild in še 30 dni po prejemu zadnjega odmerka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Teizeild ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste utrujeni (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki"), ne vozite ali upravljajte strojev, dokler se o tem ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo Teizeild vsebuje natrij in polisorbata 80

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

To zdravilo vsebuje 0,10 mg polisorbata 80 na eno 2-ml vialo in 0,025 mg polisorbata 80 na eno 0,5-ml vialo, kar je enako 0,05 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali ima vaš otrok kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje zdravilo Teizeild

Zdravilo Teizeild vam mora dati zdravstveni delavec z dostopom do ustrezne medicinske pomoči, potrebne za obvladovanje resnih neželenih učinkov. Zdravilo Teizeild se daje v obliki infuzije (kapljično) v veno (intravensko (i.v.)).

Zdravnik bo določil odmere zdravila Teizeild na podlagi telesne površine, kar je način merjenja skupne površine vaše kože.

Kako pogosto se daje zdravilo Teizeild

Infuzijo boste dobili enkrat na dan 14 dni. Vsaka infuzija bo trajala najmanj 30 minut.

Prvih 5 dni zdravljenja vam bosta zdravnik ali medicinska sestra dala druga zdravila, ki jih boste zaužili, za zmanjšanje tveganja za pojav sindroma sproščanja citokinov.

Med takšnimi zdravili so:

- ibuprofen, naproksen ali druga zdravila proti zvišani telesni temperaturi, na primer paracetamol,
- antihistaminik – zdravilo za zdravljenje alergij,
- zdravilo proti slabosti.

Če ste dobili več zdravila Teizeild, kot bi smeli

Če dobite preveč zdravila Teizeild, vas bo zdravnik zdravil in vas spremljal glede neželenih učinkov.

Če ste izpustili infuzijo zdravila Teizeild

Če ste izpustili načrtovano infuzijo, bosta zdravnik ali medicinska sestra nadaljevala vaše zdravljenje na naslednji predvideni dan. Na isti dan ne boste dobili 2 infuzij.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med in po zdravljenju z zdravilom Teizeild vas bosta zdravnik ali medicinska sestra spremljala glede resnih neželenih učinkov, pa tudi glede drugih neželenih učinkov, in vas zdravila, kot bo potrebno.

Resni neželeni učinki

Zdravnika ali medicinsko sestro nemudoma obvestite, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Zmanjšanje števila limfocitov (vrste belih krvnih celic), kot je bilo izmerjeno v krvnih testih.

- To se lahko zgodi že po prvem odmerku.
- To lahko poslabša sposobnost telesa za premagovanje okužb.
- Dolgotrajnejše in hujše zmanjšanje števila limfocitov lahko poveča vašo dovzetnost za okužbe (glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Teizeild").
- Število limfocitov naj bi se začelo vračati na normalno raven po petem odmerku zdravila Teizeild.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Sindrom sproščanja citokinov.

Znaki in simptomi se lahko pojavijo v prvih 5 dneh zdravljenja in lahko vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo,
- utrujenost,
- bolečino v mišicah in sklepih,
- siljenje na bruhanje,
- glavobol,
- zvišanje jetrnih encimov in bilirubina (razgradni produkt rdečih krvnih celic) v krvi.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Okužbe s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, utrujenost, siljenje na bruhanje, bruhanje, kašelj, kratka sapa, bolečina v prsnem košu, otekle bezgavke ali boleča, otekla bula, ki je topla na otip (abces).
- Preobčutljivost s simptomi, kot so srbeč izpuščaj, izpuščaj, bolečina ali otekanje sklepov, srbenje, omotica, sopenje, težko dihanje ali otekanje jezika in ustnic.

Drugi neželeni učinki

Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizko število krvnih ploščic, sestavin, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija),
- nizko število nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic (nevtropenija),
- nizko število belih krvnih celic (levkopenija),
- znižanje vrednosti hemoglobina (beljakovina v rdečih krvnih celicah, ki po telesu prenaša kisik),
- glavobol,
- bruhanje,
- siljenje na bruhanje,
- zvišanje vrednosti jetrnih encimov,
- izpuščaj,
- srbenje (pruritus),
- zvišana telesna temperatura (pireksija),
- utrujenost.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečano število eozinofilcev, vrste belih krvnih celic (eozinofilija)
- driska,
- bolečina v trebuhu,

- zvišanje vrednosti bilirubina,
- srbeča koža,
- rdeče in srbeče dvignjene bulice (urtikarija),
- eksfoliacija kože,
- mrzlica.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- reaktivacija mononukleoze (Epstein-Barrova virusa),
- bolečina,
- slabo počutje.

Zdravnik ali medicinska sestra lahko vaše zdravljenje prekineta ali prenehata, če se vam pojavijo težave z jetri, imate resno okužbo ali število krvnih celic ostaja prenizko.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Teizeild

Za pravilno shranjevanje tega zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila je odgovoren zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C). Vial ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v pokončnem položaju.

Po redčenju

Intravenske infuzijske vrečke

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo je bila dokazana za 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika se priporoča, da se zdravilo uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer ta čas ne sme biti daljši od 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Infuzije s pomočjo injekcijske brizge

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo je bila dokazana za 12 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ki jim je sledilo največ 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika se priporoča, da se zdravilo uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer ta čas ne sme biti daljši od 12 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ki jim sledi največ 6 ur pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Teizeild

- Učinkovina je teplizumab.
- Ena viala vsebuje 2 mg ali 0,5 mg teplizumaba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Teizeild vsebuje natrij in polisorbit 80").

Izgled zdravila Teizeild in vsebina pakiranja

Zdravilo Teizeild je koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (1 mg/ml). Je bistra, brezbarvna raztopina. Zdravilo Teizeild je na voljo v kartonskem pakiranju, ki vsebuje 1, 10 ali 14 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava za intravensko uporabo

- Zdravilo Teizeild je treba pred uporabo redčiti. To zahteva postopek redčenja v dveh korakih.
- Med pripravo na redčenje je treba vialo(-e) pred uporabo pregledati (raztopina mora biti bistra in brezbarvna). Ne uporabite, če so opazni delci ali obarvanje.
- Pripravite z aseptičnim postopkom. Ena viala je namenjena le za enkratni odmerek.
- Z infundiranjem začnite takoj po redčenju. Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo shranite (glejte navodilo za uporabo, poglavje "Shranjevanje zdravila Teizeild").

Izračun odmerka:

- Pred zdravljenjem izračunajte bolnikovo telesno površino (TP) (npr. po Mostellerjevi formuli).
- Na podlagi bolnikove telesne površine (TP) izračunajte odmerek glede na dan zdravljenja (glejte poglavje 4.2).
$$\text{Odmerek (x mcg)} = \text{dnevna odmerna raven} \left(\frac{\text{x mcg}}{\text{m}^2} \right) \times \text{TP (m}^2\text{)}$$
- Določite vialo(-e), ki jo/jih boste uporabili, glede na bolnikovo telesno površino (TP) in izračunan odmerek.

1. korak: Začetno redčenje (1:10)

- Preverite nalepko vial, preden pripravite raztopino.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 2 mg/2 ml:

- Pripravite 18 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v:
 - sterilni stekleni viali
ali
 - sterilni infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC) z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ≤ 50 mL
ali
 - sterilni injekcijski brizgi (polipropilen (PP), polikarbonat (PC) ali steklo)

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 0,5 mg/0,5 ml:

- Pripravite 4,5 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v:
 - sterilni stekleni viali
ali
 - sterilni infuzijski vrečki iz PVC z DEHP ≤ 25 mL
ali
 - sterilni injekcijski brizgi (PP, PC ali steklo)

- Odstranite pokrovček z viala – to velja kot čas začetka priprave.

Glede na zahteve za odmerjanje na podlagi telesne površine je lahko potrebna več kot 1 viala zdravila Teizeild.

Da boste v tem primeru zagotovili, da je celoten dnevni odmerek v eni (1) infuzijski vrečki ali brizgi:

- pripravite ločeni začetni raztopini za redčenje za vsako vialo.
- skupno količino za izračunani odmerek dodajte v eno samo infuzijsko vrečko ali brizgo.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 2 mg/2 ml:

- Iz viala vzemite 2 ml zdravila Teizeild in ga počasi dodajte v 18 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno premešajte tako, da počasi vrtite vialo ali obračate infuzijsko vrečko ali brizgo. Dobljenih 20 ml redčene raztopine vsebuje 100 mikrogramov (mcg) teplizumaba na mililiter.

Če uporabljate vialo, ki vsebuje 0,5 mg/0,5 ml:

- Iz viala vzemite 0,5 ml zdravila Teizeild in ga počasi dodajte v 4,5 ml 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno premešajte tako, da počasi vrtite vialo ali obračate infuzijsko vrečko ali brizgo. Dobljenih 5 ml redčene raztopine vsebuje 100 mikrogramov (mcg) teplizumaba na mililiter.

Za obe jakosti:

- Izračunajte količino raztopine zdravila Teizeild 100 mcg/ml (pripravljene v 1. koraku), ki jo je treba nadalje redčiti v 2. koraku.

$$\text{Količina začetnega redčenja, 1:10 (ml)} = \frac{\text{odmerek (x mcg)}}{100}$$

2. korak: Končno redčenje

Za intravensko dajanje končnega redčenja obstajata dve metodi: infundiranje z infuzijsko vrečko ali s črpalko na brizgo. Uporabite ustrezen izračun glede na izbrano metodo.

- Metoda 1: Infuzijska vrečka za intravensko dajanje:
 - Z ustrezno veliko brizgo vzemite količino redčene raztopine, potrebno za izračunani odmerek za tisti dan, iz raztopine 100 mcg/ml (glejte 1. korak: Začetno redčenje (1:10)).
 - Počasi dodajte vsebino brizge, v kateri je odmerek, v infuzijsko vrečko iz PVC z DEHP, ki vsebuje 25 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Previdno obračajte infuzijsko vrečko, da se raztopina ustrezno premeša. Ne stresajte.
 - Dajanje infuzije traja najmanj 30 minut. Hitrost lahko upočasnite za bolnikovo lažje prenašanje.
- Metoda 2: Brizga (PP ali PC) za intravensko infundiranje s črpalko na brizgo [razpon koncentracije od 15 do 60 mcg/ml z največjo količino infuzije 60 ml]:
 - Izračunajte največjo količino, ki jo je mogoče dati za izračunani odmerek (na podlagi dneva zdravljenja, odmerka in bolnikove telesne površine) ob uporabi najmanjše infuzijske koncentracije 15 mcg/ml.

$$\text{Količina}_{\text{infuzije}} \text{ (ml)} = \frac{\text{odmerek (x mcg)}}{\text{najmanjša infuzijska koncentracija 15 mcg/ml}}$$

- Izračunajte količino fiziološke raztopine, ki jo je treba dodati v infuzijsko brizgo:

- a) Če je izračunana največja količina, ki jo je treba dati, ≤ 60 ml:

$$\text{Količina}_{\text{fiziološke raztopine}} (\text{ml}) = \text{količina}_{\text{infuzije}} (\text{ml}) - \text{količina}_{\text{začetnega redčenja, 1:10}} (\text{ml})$$

- b) Če izračunana največja količina, ki jo je treba dati, presega 60 ml, je največja količina za infuzijo omejena na 60 ml.

$$\text{Količina}_{\text{fiziološke raztopine}} (\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{količina}_{\text{začetnega redčenja, 1:10}} (\text{ml})$$

- Odmerite ustrezno količino fiziološke raztopine in jo prenesite v infuzijsko brizgo.
 - Z ustrezno veliko brizgo vzemite zgoraj izračunano količino redčene raztopine zdravila Teizeild (glejte količino začetnega redčenja, 1:10) in jo dodajte v infuzijsko brizgo.
 - Previdno obračajte infuzijsko brizgo, da se raztopina ustrezno premeša. Ne stresajte.
 - Namestite infuzijsko brizgo v črpalko na brizgo. Črpalka na brizgo mora omogočati hitrosti infundiranja navzdol vse do 1 ml/uro.
 - Infuzijo izvedite s črpalko na brizgo – **brizge ne potiskajte ročno**. Izračunajte hitrost infundiranja (da boste zagotovili trajanje najmanj 30 minut). Največja hitrost infundiranja je lahko 2 ml/min (največ 120 ml/uro). Dejanska hitrost se bo razlikovala glede na količino infuzije, kot je prikazano spodaj.
- $$\text{Hitrost infundiranja (ml/minuto)} = \frac{\text{količina}_{\text{infuzije}} (\text{ml})}{30 \text{ minut}}$$
- Dajanje infuzije traja najmanj 30 minut. Hitrost lahko upočasnite za bolnikovo lažje prenašanje.

Odstranjevanje

Neuporabljeno preostalo redčeno raztopino zdravila Teizeild v infuzijski vrečki iz PVC z DEHP, brizgi ali sterilni stekleni viali je treba zavreči.

Vso neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.