

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TZIELD de forma segura y eficaz. Consulte la Información de Prescripción completa de TZIELD.

Medicamento inyectable TZIELD™ (teplizumab-mzwv), para uso por vía intravenosa

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2022

INDICACIONES Y USO

TZIELD es un anticuerpo contra el antígeno CD3 indicado para retrasar el inicio de la diabetes tipo 1 (DT1) en Fase 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante, con DT1 en Fase 2 (1).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Confirmar la DT1 en Fase 2 documentando al menos dos autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos positivos en aquellos pacientes con disglucemia sin hiperglucemia manifiesta mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) o método alternativo si corresponde y no se dispone de la PTGO (2.1).
- En los pacientes que cumplan los criterios para un diagnóstico de diabetes tipo 1 en Fase 2, cerciorarse que los antecedentes clínicos del paciente no permitan suponer diabetes tipo 2 (2.1).
- Antes de iniciar el tratamiento con TZIELD, obtener un hemograma completo y pruebas de enzimas hepáticas. No se recomienda el uso de TZIELD en pacientes con determinadas anomalías de laboratorio (2.2).
- TZIELD se debe diluir en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés). Consultar la Información de Prescripción completa para obtener instrucciones detalladas de preparación y administración (2.3, 2.4, 2.5).
- Premedicar con: (1) un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o acetaminofén, (2) un antihistamínico y/o (3) un antiemético antes de cada dosis de TZIELD durante al menos los primeros 5 días del ciclo de tratamiento de 14 días (2.3).
- Administrar TZIELD mediante infusión intravenosa (por un mínimo de 30 minutos) una vez al día durante 14 días. Consultar la Información de Prescripción completa para ver el cronograma de administración de dosis (2.4).

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Medicamento inyectable: 2 mg por vial de dosis única de 2 ml (1 mg/ml) (3).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Síndrome de liberación de citocinas (SLC)*: Premedicar, monitorear las enzimas hepáticas, discontinuar en aquellos pacientes que presenten niveles elevados de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) más de 5 veces el límite superior de lo normal y, si se desarrolla un SLC grave, considerar la posibilidad de pausar temporalmente la administración de dosis (5.1).
- *Infecciones graves*: No se recomienda el uso de TZIELD en pacientes con infecciones graves activas o infecciones crónicas. Monitorear la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con TZIELD. Si se desarrolla una infección grave, discontinuar TZIELD (5.2).
- *Linfopenia*: Monitorear los recuentos de glóbulos blancos durante el período de tratamiento. Si se desarrolla linfopenia grave prolongada (<500 células por mcl con una duración de 1 semana o más), discontinuar TZIELD (5.3).
- *Reacciones de hipersensibilidad*: Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, discontinuar el tratamiento con TZIELD y tratar de inmediato (5.4).
- *Vacunaciones*: Administrar todas las vacunaciones apropiadas para la edad antes de iniciar el tratamiento con TZIELD. Consultar las recomendaciones relativas a las vacunas vivas (elaboradas con microorganismos vivos) atenuadas, inactivadas y de ARNm (2.2, 5.5).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) fueron linfopenia, erupción, leucopenia y dolor de cabeza (6.1).

Para reportar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Provention Bio llamando al 1-844-778-2246 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Puede causar daño fetal (8.1).
- Lactancia: Una mujer en período de lactancia puede considerar extraerse y desechar su leche materna durante la administración de TZIELD y por 20 días después de la misma (8.2).

Consultar el numeral 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 11/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Evaluación de laboratorio y vacunación antes del inicio
- 2.3 Instrucciones importantes de preparación y premedicación
- 2.4 Posología y administración recomendadas
- 2.5 Instrucciones adicionales de preparación y administración

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

- 5.1 Síndrome de liberación de citocinas
- 5.2 Infecciones graves
- 5.3 Linfopenia
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.5 Vacunaciones

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la Información de Prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

TZIELD está indicado para retrasar el inicio de la diabetes tipo 1 en Fase 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante, con diabetes tipo 1 en Fase 2 [*consultar Posología y administración (2.1)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccionar pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante que tienen un diagnóstico de diabetes tipo 1 en Fase 2 para el tratamiento con TZIELD.

- Confirmar la diabetes tipo 1 en Fase 2 mediante la documentación de lo siguiente:
 - Presencia de al menos dos autoanticuerpos positivos contra las células de los islotes pancreáticos.
 - Disglucemia sin hiperglucemia manifiesta, utilizando una prueba de tolerancia a la glucosa oral (si no se dispone de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, puede ser adecuado un método alternativo para diagnosticar la disglucemia sin hiperglucemia manifiesta)
- Asegurarse de que los antecedentes clínicos del paciente no permitan suponer diabetes tipo 2.

2.2 Evaluación de laboratorio y vacunación antes del inicio

- Antes de iniciar el tratamiento con TZIELD, obtener un hemograma completo y pruebas de enzimas hepáticas.
- No se recomienda el uso de TZIELD en pacientes con [*consultar Advertencias y precauciones (5)*]:
 - Recuento de linfocitos inferior a 1,000 linfocitos/mcl.
 - Hemoglobina inferior a 10 g/dl.
 - Recuento de plaquetas inferior a 150,000 plaquetas/mcl.
 - Recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1,500 neutrófilos/mcl.
 - ALT o AST elevada superior a 2 veces el límite superior de lo normal (LSN) o bilirrubina superior a 1.5 veces el LSN.
 - Evidencia clínica o de laboratorio de infección aguda por el virus de Epstein-Barr (VEB) o citomegalovirus (CMV).
 - Infecciones graves activas o infecciones activas crónicas que no sean infecciones cutáneas localizadas.
- Administrar todas las vacunaciones adecuadas para la edad antes de iniciar el tratamiento con TZIELD [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*]:
 - Administrar vacunas vivas atenuadas (elaboradas con microorganismos vivos) al menos 8 semanas antes del tratamiento.
 - Administrar vacunas inactivadas (elaboradas con microorganismos muertos) o vacunas de ARNm al menos 2 semanas antes del tratamiento.

2.3 Instrucciones importantes de preparación y premedicación

Las siguientes son instrucciones importantes de preparación y premedicación:

- TZIELD se debe diluir antes de su uso [*consultar Posología y administración (2.5)*].
- Premedicar antes de la infusión de TZIELD durante los primeros 5 días de administración de dosis con: (1) un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o acetaminofén, (2) un antihistamínico y/o (3) un antiemético [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]. Administrar dosis adicionales de premedicación si es necesario.

2.4 Posología y administración recomendadas

Administrar TZIELD mediante infusión intravenosa (durante un mínimo de 30 minutos) utilizando una dosis según la superficie corporal, una vez al día por 14 días consecutivos, de la siguiente manera:

- Día 1: 65 mcg/m²
- Día 2: 125 mcg/m²
- Día 3: 250 mcg/m²
- Día 4: 500 mcg/m²
- Día 5 hasta el 14: 1,030 mcg/m²

No administrar dos dosis el mismo día.

Recomendaciones sobre la(s) dosis omitida(s)

Si se omite una infusión planificada de TZIELD, reanudar la administración de dosis administrando todas las dosis restantes en días consecutivos para completar el ciclo de tratamiento de 14 días.

2.5 Instrucciones adicionales de preparación y administración

Las siguientes son instrucciones adicionales de preparación y administración [*consultar Posología y administración (2.2, 2.3, 2.4)*]:

- Inspeccionar visualmente TZIELD antes de su uso (la solución suministrada es transparente e incolora). No utilizar TZIELD si se observan partículas o coloración.
- Preparar TZIELD utilizando una técnica aséptica. Cada vial está destinado para una dosis única.
- Preparar:
 - un vial de vidrio estéril con 18 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %; **o**
 - una bolsa de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) con 18 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %.
- Extraer 2 ml de TZIELD del vial y agregarlos lentamente a los 18 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %. Mezclar con delicadeza invirtiendo lentamente el vial o moviendo la bolsa de infusión. La solución diluida de 20 ml resultante contiene 100 mcg/ml de teplizumab-mzwv.
- Utilizando una jeringa de tamaño adecuado (p. ej., 5 ml), extraer el volumen de solución de TZIELD diluida, necesario para la dosis calculada de ese día, de la solución de 100 mcg/ml.
- Agregar lentamente el contenido de la jeringa que contiene la dosis de TZIELD a una bolsa de infusión de PVC de 25 ml con solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %. Mover

cuidadosamente la bolsa de infusión para lograr que la solución se mezcle lo suficiente.
No agitar.

- Desechar la parte sin usar de la solución de TZIELD diluida restante en el vial de vidrio estéril o en la bolsa de infusión de PVC.
- Iniciar la infusión de TZIELD en las 2 horas siguientes a la preparación. Si no se utiliza de inmediato, almacenar la solución para infusión a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C [59 °F a 86 °F]) y completar la infusión en las 4 horas siguientes al inicio de la preparación. Desechar la solución para infusión si no se administra en las 4 horas siguientes a la preparación.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Medicamento inyectable: 2 mg por cada 2 ml (1 mg/ml) de solución transparente e incolora en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de liberación de citocinas

Se ha observado síndrome de liberación de citocinas (SLC) en pacientes tratados con TZIELD. En ensayos clínicos, se reportó SLC en el 5 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 0.8 % de los pacientes tratados con el control, durante el período de tratamiento y durante los 28 días después de la última administración del fármaco del estudio. Las manifestaciones del SLC en los pacientes tratados con TZIELD incluyeron fiebre, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de la bilirrubina total. Estas manifestaciones se produjeron durante los primeros 5 días de tratamiento con TZIELD [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. Para mitigar el SLC:

- Administrar premedicación con antipiréticos, antihistamínicos y/o antieméticos antes del tratamiento con TZIELD [*consultar Posología y administración (2.3)*].
- Monitorear las enzimas hepáticas durante el tratamiento. Discontinuar el tratamiento con TZIELD en pacientes que presenten niveles elevados de ALT o AST más de 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) o bilirrubina más de 3 veces el LSN.
- Tratar los síntomas de SLC con antipiréticos, antihistamínicos y/o antieméticos. Si se desarrolla SLC grave, considerar pausar temporalmente la administración de dosis durante 1 a 2 días (y administrar las dosis restantes para completar el ciclo entero de 14 días en días consecutivos) o detener el tratamiento.

5.2 Infecciones graves

Se han producido infecciones bacterianas y virales en pacientes tratados con TZIELD. En ensayos clínicos, los pacientes tratados con TZIELD tuvieron una mayor tasa de infecciones graves (3.5 %) que los pacientes tratados con el control (2 %), como gastroenteritis, celulitis, neumonía, abscesos, septicemia [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. No se recomienda el uso de TZIELD en pacientes con infecciones graves activas o infecciones crónicas que no sean infecciones cutáneas localizadas. Monitorear a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con TZIELD. Si se desarrolla una infección grave, tratar adecuadamente y discontinuar el tratamiento con TZIELD.

5.3 Linfopenia

En ensayos clínicos, el 78 % de los pacientes tratados con TZIELD desarrollaron linfopenia en comparación con el 11 % de los pacientes tratados con el control. En la mayoría de los pacientes tratados con TZIELD que presentaron linfopenia, los niveles de linfocitos comenzaron a recuperarse después del quinto día de tratamiento y regresaron a los valores previos al tratamiento en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento y sin interrupción de la dosis. Se produjo linfopenia grave (<500 células por mcl) con una duración de 1 semana o más en el 0.9 % de los pacientes tratados con TZIELD y el 0.5 % de los pacientes tratados con TZIELD discontinuaron de forma permanente el tratamiento con TZIELD debido a la linfopenia [*consultar Reacciones adversas (6.1)*].

Monitorear los recuentos de glóbulos blancos durante el período de tratamiento. Si se desarrolla linfopenia grave prolongada (<500 células por mcl con una duración de 1 semana o más), discontinuar TZIELD.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad aguda, incluidas enfermedad del suero, angioedema, urticaria, erupción, vómitos y broncoespasmo en pacientes tratados con TZIELD [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, discontinuar el tratamiento con TZIELD y tratar de inmediato.

5.5 Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con TZIELD. Además, TZIELD puede interferir en la respuesta inmunitaria a la vacunación y reducir la eficacia de la vacuna.

- Administrar todas las vacunaciones adecuadas para la edad antes de iniciar el tratamiento con TZIELD [*consultar Posología y administración (2.2)*].
- No se recomiendan las vacunaciones inactivadas o de ARNm en las 2 semanas anteriores al tratamiento con TZIELD, durante el tratamiento ni 6 semanas después de la finalización del tratamiento.
- No se recomiendan las vacunaciones con virus vivos atenuados o de ARNm en las 8 semanas anteriores al tratamiento con TZIELD, durante el tratamiento ni hasta 52 semanas después del tratamiento.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen más adelante en la Información de Prescripción:

- Síndrome de liberación de citocinas [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Infecciones graves [*consultar Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Linfopenia [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Reacciones de hipersensibilidad [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Estudio controlado con placebo en pacientes con diabetes tipo 1 en Fase 2

Los datos del Cuadro 1 provienen del estudio controlado con placebo (estudio TN-10) en pacientes de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 (DT1) en Fase 2 [*consultar Estudios clínicos (14)*]. Estos datos reflejan la exposición de 44 pacientes, de los cuales el 93 % completó el ciclo de tratamiento entero de 14 días.

Conjunto de cinco estudios clínicos controlados de diabetes tipo 1 en Fase 2 y en una población no aprobada

Las reacciones adversas en los pacientes tratados con TZIELD también se evaluaron en un conjunto más amplio de pacientes adultos y pediátricos que participaron en cinco estudios clínicos controlados (incluido el estudio TN-10 descrito anteriormente):

- Un estudio en pacientes con DT1 en Fase 2 (estudio TN-10) [*consultar Estudios clínicos (14)*]
- Tres estudios controlados con placebo en una población no aprobada
- Un estudio abierto controlado con el estándar de atención, de TZIELD en una población no aprobada

En este grupo:

- 773 pacientes recibieron TZIELD (44 pacientes con DT1 en Fase 2 y 729 pacientes de una población no aprobada), y
- 245 pacientes recibieron placebo o el tratamiento de control con el estándar de atención (32 pacientes con DT1 en Fase 2 y 213 pacientes de una población no aprobada).

En estos estudios, 436 pacientes recibieron un régimen de administración de dosis de 14 días de TZIELD con una exposición total al fármaco comparable a la exposición total al fármaco alcanzada con la dosis recomendada [*consultar Posología y administración (2.4)*], 168 pacientes recibieron un ciclo de 14 días de TZIELD, con una exposición total al fármaco TZIELD menor y 169 pacientes recibieron un ciclo de 6 días de TZIELD con una exposición total al fármaco TZIELD menor. El promedio de edad de los pacientes tratados con TZIELD fue de 17.6 años (promedio de 15 años), el 62 % tenía <18 años (40 % con una edad de 12 a 17 años; 21 % con

una edad de 8 a 11 años) y el 64 % eran hombres. La población fue 72 % de raza blanca, 26 % de raza asiática, 1 % de raza negra o afroamericana, 1 % de raza múltiple o desconocida y <1 % de raza indígena estadounidense o nativa de Alaska; el 5 % era de origen étnico hispano o latino.

Reacciones adversas frecuentes

El Cuadro 1 presenta reacciones adversas frecuentes (≥ 5 %) que se produjeron durante el tratamiento y durante los 28 días después de la última administración del fármaco del estudio en el estudio TN-10. Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos de 8 años de edad en adelante que recibieron TZIELD concordaron con aquellas reportadas en pacientes adultos en este estudio.

Cuadro 1. Reacciones adversas frecuentes¹ en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2 (estudio TN-10)²

Reacción adversa	Placebo N = 32	TZIELD N = 44
Linfopenia	6 %	73 %
Erupción ³	0 %	36 %
Leucopenia	0 %	21 %
Dolor de cabeza	6 %	11 %
Neutropenia	3 %	5 %
Aumento de la alanina aminotransferasa	3 %	5 %
Náuseas	3 %	5 %
Diarrea	0 %	5 %
Nasofaringitis	0 %	5 %

¹ Ocurrieron durante el tratamiento y durante los 28 días después de la última administración del fármaco del estudio.

² Reacciones adversas que ocurrieron en 2 o más pacientes tratados con TZIELD.

³ Compuesto de términos relacionados con la erupción, incluidos erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

En el estudio TN-10, se reportó SLC en el 2 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

De los 39 pacientes tratados con TZIELD que desarrollaron SLC (5 % de todos los pacientes tratados con TZIELD) en el conjunto de 5 ensayos clínicos, el 13 % de los casos de SLC fueron reacciones adversas graves [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]. Se observaron aumentos de las aminotransferasas hepáticas en el 56 % de los pacientes tratados con TZIELD que presentaron SLC: el 64 % fue de hasta 2.5 veces el LSN, el 32 % fue de más de 2.5 a 5 veces el LSN y el 4.5 % fue de 5 a 10 veces el LSN.

Infecciones graves

En el estudio TN-10, se reportaron infecciones graves (celulitis, gastroenteritis, neumonía, infección de heridas) en el 9 % (4/44) de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 0 % (0/32) de los pacientes tratados con placebo en cualquier momento durante o después de la primera dosis del tratamiento del estudio.

Erupción y reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad con TZIELD en el estudio TN-10. Se observó enfermedad del suero en el 2 % (1/44) de los pacientes tratados con TZIELD, en comparación con el 0 % (0/32) de los pacientes tratados con placebo. El paciente que desarrolló enfermedad del suero tenía antecedentes de anticuerpos antinucleares positivos y presentaba artralgias y proteína C reactiva elevada, y un nivel bajo del complemento C4 cinco días después de completar el ciclo de tratamiento con TZIELD. La enfermedad se resolvió en 2.5 meses.

En el conjunto de 5 ensayos clínicos de pacientes:

- Se observó anafilaxia (con hipoxia y broncoespasmo) en un paciente tratado con TZIELD que fue hospitalizado.
- Se observó angioedema (periorbital y facial) en el 0.3 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con el control. Se reportó edema periférico y generalizado en el 1.6 % de los pacientes tratados con TZIELD y en el 0 % de los pacientes tratados con el control.
- Se observó erupción en el 48 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 15 % de los pacientes tratados con el control, con 33 casos de erupción en exceso por cada 100 pacientes. La mayoría de las erupciones observadas con el tratamiento con TZIELD no fueron graves y se resolvieron sin intervención; aunque el 0.3 % (2/773) de los pacientes tratados con TZIELD tuvieron una erupción grave en comparación con el 0 % (0/245) de los pacientes tratados con placebo.
- Se reportó urticaria en el 1.9 % de los pacientes tratados con TZIELD y en el 1.2 % de los pacientes tratados con el control.

Inmunogenicidad: Reacciones adversas asociadas a anticuerpos antifármaco

En el estudio TN-10, se produjo erupción en el 39 % de los pacientes tratados con TZIELD que desarrollaron anticuerpos contra el teplizumab-mzvw y en el 33 % de los pacientes tratados con TZIELD que no desarrollaron anticuerpos contra el teplizumab-mzvw [*consultar Farmacología clínica (12.6)*].

Otras reacciones adversas

Linfopenia

En el estudio TN-10, se reportó linfopenia en el 73 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con placebo. El punto más bajo del recuento de linfocitos promedio se produjo el día 5 del tratamiento, con recuperación y regreso al valor inicial en la semana 6 [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Neutropenia

En el estudio TN-10, se observó neutropenia en el 7 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 3 % de los pacientes tratados con placebo.

Anemia y trombocitopenia

En el conjunto de 5 ensayos clínicos de pacientes, se reportó anemia en el 27 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 21 % de los pacientes tratados con placebo y se reportó trombocitopenia en el 13 % de los pacientes tratados con TZIELD en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo durante el ciclo de tratamiento de 14 días. La recuperación se produjo en el plazo de 2 a 4 semanas del tratamiento. En ensayos clínicos, el

1.8 % de los pacientes tratados con TZIELD discontinuaron el tratamiento debido a hemoglobina inferior a 8.5 g/dl (o una disminución de más de 2 g/dl a un valor inferior a 10 g/dl) y el 1 % discontinuaron TZIELD debido a un recuento de plaquetas inferior a 50,000 plaquetas/mcl.

Aumentos de las enzimas hepáticas

Se observaron aumentos de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con TZIELD, tanto en el contexto del SLC como en los pacientes sin SLC. En el conjunto de 5 ensayos clínicos, se reportaron niveles elevados de aminotransferasas en el 25 % de los pacientes tratados con TZIELD, en comparación con el 11 % de los pacientes tratados con placebo durante el ciclo de tratamiento de 14 días. En los análisis de laboratorio, el 5.1 % de los pacientes tratados con TZIELD presentaron un pico de ALT superior a más de 3 veces el LSN en comparación con el 0.8 % de los pacientes tratados con el control. La mayoría de los aumentos de las enzimas hepáticas fueron transitorios y se resolvieron 1 a 2 semanas después del tratamiento; el 98 % se resolvió hasta la semana 14 de seguimiento.

Otras anormalidades de laboratorio

En el conjunto de 5 ensayos clínicos, se observaron otras anormalidades de laboratorio, incluida la disminución del bicarbonato (15 % en los pacientes tratados con TZIELD, en comparación con el 7 % en los pacientes tratados con placebo) y la disminución del calcio en sangre (19 % en los pacientes tratados con TZIELD, en comparación con el 13 % en los pacientes tratados con placebo).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los informes disponibles de casos de ensayos clínicos con TZIELD son insuficientes para identificar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Aunque no hay datos sobre el teplizumab-mzww, los anticuerpos monoclonales se pueden transportar de forma activa a través de la placenta y TZIELD puede causar inmunodepresión en el bebé expuesto en el útero (*consultar Consideraciones clínicas*). Para minimizar la exposición de un feto, se debe evitar el uso de TZIELD durante el embarazo y al menos 30 días (6 vidas medias) antes de un embarazo planificado.

TZIELD no es activo en roedores. En estudios de reproducción con animales, a los ratones se les administró un anticuerpo sustitutivo anti-CD3 de ratón por vía subcutánea durante la organogénesis hasta la lactancia. Las crías nacidas de madres a las que se administró el anticuerpo sustitutivo murino durante la preñez, mostraron una disminución de la respuesta inmunitaria adaptativa concordante con la farmacología esperada (*consultar Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Reporte los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Provention Bio, Inc. llamando al 1-844-778-2246.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

El transporte de anticuerpos contra la IgG endógenos a través de la placenta aumenta a medida que el embarazo progresa y alcanza su punto máximo durante el tercer trimestre. Debido a que el teplizumab-mzwv puede interferir en la respuesta inmunitaria a las infecciones, se deben considerar los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con virus vivos a lactantes expuestos a teplizumab-mzwv en el útero. No existen datos suficientes sobre los niveles séricos de teplizumab-mzwv en el nacimiento y la duración de la persistencia de teplizumab-mzwv en el suero infantil después del nacimiento, para identificar un marco temporal específico para retrasar las inmunizaciones con virus vivos en lactantes expuestos en el útero.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal, ratones hembra preñados recibieron un anticuerpo antimurino CD3 sustitutivo de ratón mediante inyección subcutánea a niveles de dosis de 0, 0.03, 0.3 o 20 mg/kg en los días 6, 10 y 14 de gestación. Se produjo un aumento en la pérdida posterior a la implantación en el grupo de 20 mg/kg, en presencia de toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y posnatal en ratones hembra preñados en el que se administró el anticuerpo sustitutivo murino cada 3 días desde el día 6 de gestación hasta el día 19 de lactancia en dosis de 0, 0.3; 3 o 20 mg/kg, no se observó toxicidad materna ni aumento de la incidencia de pérdida posimplantación. Se observaron disminuciones en las poblaciones de linfocitos T y aumentos en los linfocitos B, así como una disminución en la respuesta inmunitaria adaptativa a la hemocianina de lapa californiana (KLH, por sus siglas en inglés) en las crías, en los días posnatales 35 y 84 en dosis de 20 mg/kg. El anticuerpo sustitutivo estuvo presente en el suero de las crías a un nivel inferior al 1.5 % del suero materno en la dosis alta. Se observó una tendencia hacia la disminución de la fertilidad en las crías de madres a las que se administró el anticuerpo sustitutivo murino en dosis de 20 mg/kg. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de teplizumab-mzwv en la leche materna o la leche de animales, ni sobre los efectos en el bebé lactante o en la producción de leche. La IgG materna endógena y los anticuerpos monoclonales se transfieren a la leche materna. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a teplizumab-mzwv en el lactante.

Aunque los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TZIELD y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el TZIELD o la afección materna subyacente, una mujer en período de lactancia puede interrumpir la lactancia y extraerse y desechar su leche materna durante el tratamiento y por 20 días después de la administración de TZIELD para minimizar la exposición de un lactante al fármaco.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de TZIELD para retrasar el inicio de la diabetes tipo 1 en Fase 3 en pacientes pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2. El uso de TZIELD para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado (estudio TN-10) en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante (incluidos 29 pacientes pediátricos). Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos de 8 años de edad en adelante que recibieron TZIELD, concordaron con aquellas reportadas en pacientes adultos [*consultar Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TZIELD en pacientes pediátricos menores de 8 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

La diabetes tipo 1 en Fase 2 es en gran medida una afección que se produce en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de TZIELD para retrasar el inicio de la DT1 en Fase 3 no incluyeron pacientes de 65 años de edad en adelante.

11 DESCRIPCIÓN

El teplizumab-mzww es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD3 (IgG1 k humanizada) que tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kilodaltons (kDa) y se expresa a partir de una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

El medicamento inyectable TZIELD (teplizumab-mzww) se suministra como una solución estéril, incolora, transparente y sin conservantes en un vial de dosis única de 2 mg/2 ml (1 mg/ml) para uso por vía intravenosa. Cada ml contiene 1 mg de teplizumab-mzww, fosfato de sodio dibásico (0.26 mg), fosfato de sodio monobásico (0.98 mg), polisorbato 80 (0.05 mg), cloruro de sodio (8.78 mg) y agua para inyectables. El pH es de 6.1.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El teplizumab-mzww se une a CD3 (un antígeno de la superficie celular presente en los linfocitos T) y retrasa el inicio de la diabetes tipo 1 en Fase 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2. El mecanismo puede implicar la señalización agonista parcial y la desactivación de los linfocitos T autorreactivos de las células beta pancreáticas. El teplizumab-mzww provoca un aumento en la proporción de linfocitos T reguladores y de linfocitos T CD8+ agotados en sangre periférica.

12.2 Farmacodinámica

Los estudios clínicos han mostrado que el teplizumab-mzww se une a moléculas CD3 en la superficie de los linfocitos T CD4+ y CD8+ durante el tratamiento, con internalización del complejo teplizumab-mzww/CD3 de la superficie de los linfocitos T. Los efectos farmacodinámicos incluyen linfopenia en ausencia de disminución de linfocitos T con el punto más bajo el 5to. día de administración de dosis, durante un ciclo de 14 días de tratamiento con TZIELD [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*]. La relación exposición-respuesta del teplizumab-mzww y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y la eficacia del teplizumab-mzww, no se han caracterizado por completo.

12.3 Farmacocinética

No se prevé que se alcancen las concentraciones en equilibrio estacionario de teplizumab-mzwv durante el ciclo de 14 días de TZIELD.

Distribución

El volumen de distribución (Vd) central de teplizumab-mzwv fue de 2.27 L en un sujeto de 60 kg.

Eliminación

El teplizumab-mzwv mostró unión y eliminación saturables. El promedio (desviación estándar) de vida media de eliminación terminal y la depuración de teplizumab-mzwv son 4.5 (0.2) días y 2.7 (0.8) L/día en un sujeto de 60 kg, respectivamente.

Metabolismo

Se espera que teplizumab-mzwv se metabolice en péptidos pequeños mediante vías catabólicas.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de teplizumab-mzwv con base en la edad (de 8 a 35 años), el sexo biológico o los grupos raciales (blancos, asiáticos).

La administración de dosis basada en la superficie corporal normaliza la exposición a teplizumab-mzwv en el peso corporal.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de teplizumab-mzwv y de otros productos con teplizumab.

En el estudio controlado con placebo en pacientes de 8 años de edad en adelante, con diabetes tipo 1 en Fase 2 (estudio TN-10) [*consultar Estudios clínicos (14)*], aproximadamente el 57 % de los pacientes tratados con TZIELD desarrollaron anticuerpos contra el teplizumab-mzwv, el 46 % de los cuales desarrolló anticuerpos neutralizantes. No hay información suficiente para caracterizar los efectos de los anticuerpos antifármaco (AAF) en la farmacocinética, la farmacodinámica o la eficacia de TZIELD. Hubo una mayor incidencia de erupción en los pacientes tratados con TZIELD que desarrollaron anticuerpos contra el teplizumab-mzwv en comparación con los que no desarrollaron anticuerpos contra el teplizumab-mzwv [*consultar Reacciones adversas (6.1)*].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de teplizumab-mzwv.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de teplizumab-mzww. Como anticuerpo, no se espera que el teplizumab-mzww interactúe directamente con el ADN.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en los ratones macho y hembra que recibieron un anticuerpo antimurino CD3 sustitutivo de ratón, administrado por vía subcutánea en dosis de hasta 20 mg/kg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de TZIELD se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego, determinado por eventos, controlado con placebo (estudio TN-10; NCT01030861) en 76 pacientes de 8 a 49 años de edad, con diabetes tipo 1 en Fase 2. La diabetes tipo 1 en Fase 2 se definió por presentar ambas de las siguientes características:

1. Dos o más de los siguientes autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos:
 - Autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD, por sus siglas en inglés)
 - Autoanticuerpo contra la insulina (IAA, por sus siglas en inglés)
 - Autoanticuerpo contra el antígeno 2 asociado a insulinoma (IA-2A, por sus siglas en inglés)
 - Autoanticuerpo contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A, por sus siglas en inglés)
 - Autoanticuerpo contra las células de los islotes (ICA, por sus siglas en inglés)

2. Disglucemia en la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir TZIELD o placebo una vez al día mediante infusión intravenosa por 14 días. Los pacientes del grupo de TZIELD tuvieron una exposición total al fármaco comparable a la exposición total al fármaco alcanzada con la dosis total recomendada de TZIELD [*consultar Posología y administración (2.4)*]. El criterio de valoración principal de la eficacia en este estudio fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el desarrollo del diagnóstico de diabetes tipo 1 en Fase 3.

Características iniciales de los pacientes

En este estudio, el 45 % eran mujeres; el 97 % eran blancos, el 1 % asiáticos y el 1 % informaron tener antecedentes multirraciales; el 3 % eran de origen étnico hispano o latino; y el 95 % eran de los Estados Unidos. El promedio de edad fue de 14 años (el 72 % tenía <18 años) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características de edades iniciales de los pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2 (estudio TN-10)¹

	TZIELD N = 44	Placebo N = 32
Grupo etario		
≥18 años	34 %	19 %
<18 años	66 %	81 %
Cuartiles del grupo etario pediátrico		
8 a <11 años	21 %	25 %
11 a <14 años	27 %	31 %

	TZIELD N = 44	Placebo N = 32
14 a <18 años	18 %	25 %

¹ Población con intención de tratar (ITT)

Características iniciales de la enfermedad

En el Cuadro 3 se muestran las características iniciales de la enfermedad en el estudio TN-10.

Cuadro 3. Características iniciales de la enfermedad en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2 (estudio TN-10)¹

	TZIELD N = 44	Placebo N = 32
Glucosa, mg/dl²		
promedio (mín., máx.)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
HbA1c, %		
promedio (mín., máx.)	5.2 (4.6, 6.1)	5.3 (4.3, 5.6)
HLA-DR4		
Omitido	5 %	0
Ausente	34 %	34 %
Presente	61 %	66 %
HLA-DR3		
Omitido	5 %	0
Ausente	48 %	53 %
Presente	48 %	47 %
HLA-DR3/DR4		
Tanto DR3 como DR4	25 %	22 %
Solo DR3	23 %	25 %
Solo DR4	36 %	44 %
Omitido	5 %	0
Ni DR3 ni DR4	11 %	9 %
Autoanticuerpos positivos (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %
Tipo de autoanticuerpo positivo		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2A	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %

¹ Población con intención de tratar (ITT)

² Los datos de glucosa son valores del área bajo la curva (area under curve, AUC) de concentración-tiempo de la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c; DE = desviación estándar; HLA (por sus siglas en inglés) = antígeno leucocitario humano; autoanticuerpos GAD65 (por sus siglas en inglés) = autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD); IAA (por sus siglas en inglés) = autoanticuerpo contra la insulina; IA-2A (por sus siglas en inglés) = autoanticuerpo contra el antígeno asociado a insulinoma 2; ZnT8A (por sus siglas en inglés) = autoanticuerpo contra el transportador de zinc 8; ICA (por sus siglas en inglés) = anticuerpos contra las células de

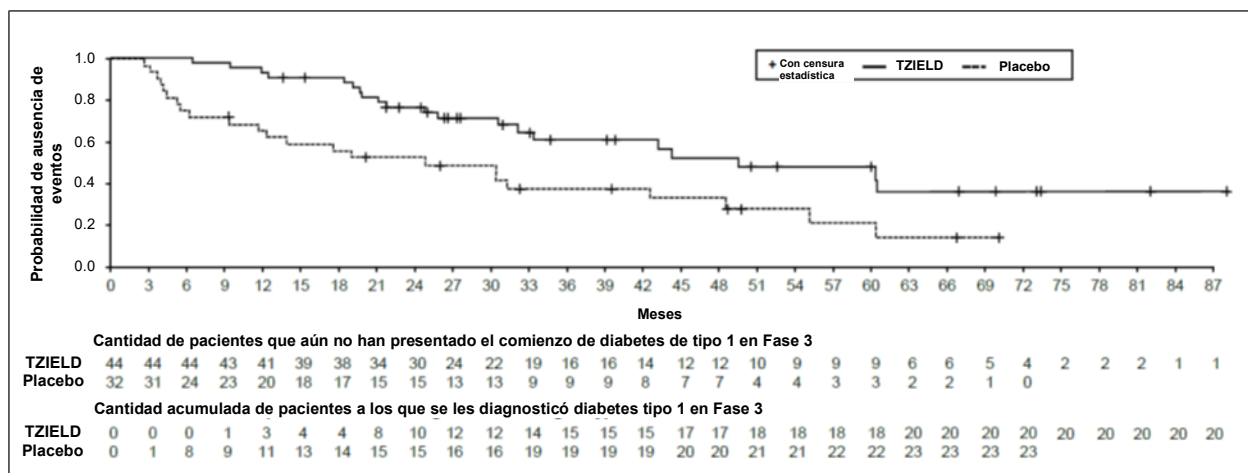
los islotes

Resultados de eficacia

En el estudio TN-10 se diagnosticó diabetes tipo 1 en Fase 3 en 20 (45 %) de los pacientes tratados con TZIELD y en 23 (72 %) de los pacientes tratados con placebo. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por edad y estado de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en el momento de la aleatorización, demostró que el promedio de tiempo desde la aleatorización hasta el diagnóstico de diabetes tipo 1 en Fase 3 fue de 50 meses en el grupo de TZIELD y de 25 meses en el grupo de placebo, para una diferencia de 25 meses. Con un promedio de tiempo de seguimiento de 51 meses, la terapia con TZIELD produjo un retraso estadísticamente significativo en el desarrollo de la diabetes tipo 1 en Fase 3, cociente de riesgos instantáneos 0.41 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.22 a 0.78; $p = 0.0066$) (Figura 1).

El estudio TN-10 no fue diseñado para evaluar si había diferencias en la eficacia entre los subgrupos según las características demográficas o las características iniciales de la enfermedad.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta el diagnóstico de la diabetes tipo 1 en Fase 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad en adelante con diabetes tipo 1 en Fase 2 por grupo de tratamiento (estudio TN-10)¹



¹ Población ITT

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

El medicamento inyectable TZIELD (teplizumab-mzww) es una solución transparente e incolora (2 mg/2 ml [1 mg/ml]) suministrada en un vial de dosis única, de la siguiente manera:

Contenido de la caja	Código Nacional de Medicamentos (National Drug Code, NDC)
1 vial de dosis única	NDC 73650-316-01
10 viales de dosis única	NDC 73650-316-10
14 viales de dosis única	NDC 73650-316-14

Refrigerar los viales de TZIELD entre 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en el envase original para protegerlos de la luz. Conservar en posición vertical. No congelar ni agitar los viales.

Si no se utiliza de inmediato, almacenar la solución diluida a temperatura ambiente [15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)] y completar la infusión en las 4 horas siguientes al inicio de la preparación. Desechar la solución diluida si no se administra en las 4 horas posteriores a la preparación [*consultar Posología y administración (2.5)*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomendar a los pacientes que lean el etiquetado para el paciente, aprobado por la FDA (Guía del Medicamento).

Síndrome de liberación de citocinas

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del SLC [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].

Infecciones graves

Informar a los pacientes que TZIELD puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan algún síntoma de infección [*consultar Advertencias y precauciones (5.2)*].

Linfopenia

Informar a los pacientes que, aunque la mayoría de los pacientes tratados con TZIELD presentaron linfopenia leve, algunos de ellos tuvieron linfopenia grave que requirió la interrupción del tratamiento con TZIELD [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes sobre los síntomas de reacciones de hipersensibilidad e indicarles que suspendan TZIELD y que busquen atención médica de inmediato si se producen dichos síntomas [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*].

Vacunaciones

Recomendar al paciente que reciba todas las vacunaciones adecuadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con TZIELD y que evite el uso concomitante de vacunas con virus vivos, inactivados y de ARNm con TZIELD [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*].

Embarazo

Recomendar a las pacientes que informen a su proveedor de atención médica ante el conocimiento o la sospecha de un embarazo. Recomendar a las pacientes que están expuestas a TZIELD durante el embarazo que se pongan en contacto con la línea de notificación de eventos adversos de Provention Bio, Inc. llamando al 1-844-778-2246 [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Recomendar a una mujer en período de lactancia que puede interrumpir la lactancia y extraerse y desechar su leche materna durante el tratamiento y por 20 días después de la administración de TZIELD para minimizar la exposición al fármaco de un lactante [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por:
Provention Bio, Inc.

55 Broad Street
Red Bank, NJ 07701
Número de licencia de EE. UU.: 2170
TZIELD es una marca comercial de Provention Bio, Inc.
Copyright © 2022, Provention Bio, Inc. Todos los derechos reservados.
MAT-US-2305766-v1.0-07/2023

GUÍA DEL MEDICAMENTO
TZIELD™ (teplizumab-mzwv)
Medicamento inyectable, para uso por vía intravenosa

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TZIELD? TZIELD puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Síndrome de liberación de citocinas (SLC).** Los signos y síntomas de problemas de SLC pueden incluir:
 - fiebre
 - sensación de cansancio (fatiga)
 - dolor muscular y articular
 - náuseas
 - dolor de cabeza
 - aumento de las enzimas hepáticas en la sangre

Estos signos y síntomas pueden comenzar en los primeros 5 días de tratamiento con TZIELD. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún signo o síntoma de SLC durante el tratamiento con TZIELD.

- **Disminución de glóbulos blancos.** TZIELD puede provocar la disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos. La disminución de los glóbulos blancos es un efecto secundario grave, pero común, que puede afectar la capacidad del cuerpo para combatir infecciones. Después de la primera dosis puede producirse una disminución de los recuentos de glóbulos blancos. Su recuento de glóbulos blancos comenzará a regresar a la normalidad después de su quinta dosis de TZIELD. Algunas personas pueden tener disminuciones de linfocitos más graves y durante más tiempo.

Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para revisar el hígado y hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con TZIELD. Durante y después del tratamiento con TZIELD, su proveedor de atención médica verificará si tiene efectos secundarios graves, así como otros efectos secundarios, y lo tratará según sea necesario. Su proveedor de atención médica puede interrumpir de forma temporal o completa el tratamiento con TZIELD si desarrolla problemas hepáticos, tiene una infección grave o si los recuentos sanguíneos permanecen muy bajos.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TZIELD?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es TZIELD?

TZIELD es un medicamento de venta con receta que se utiliza para retrasar el inicio de la diabetes tipo 1 en Fase 3, que es cuando el cuerpo no puede producir suficiente insulina por sí mismo y pudiese requerir inyecciones de insulina. TZIELD es para adultos y niños de 8 años de edad en adelante, que tienen diabetes tipo 1 en Fase 2. Esto significa que han tenido un resultado positivo para 2 o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes tipo 1, tienen niveles anormales de azúcar en sangre y no tienen diabetes tipo 2.

Se desconoce si TZIELD es seguro y eficaz en niños menores de 8 años.

Antes o después de recibir TZIELD, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- Tiene alguna de las afecciones o síntomas indicados en la sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TZIELD?”
- Tiene una infección grave o una infección que no desaparece o que sigue reapareciendo (crónica).
- Ha recibido recientemente o tiene programado recibir una inmunización (vacuna). TZIELD puede afectar la eficacia de una vacuna. Informe a su proveedor de atención médica que está recibiendo tratamiento con TZIELD antes de recibir una vacuna.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. TZIELD puede ocasionar daños a su bebé en gestación. **No debe** recibir TZIELD durante el embarazo ni por al menos 30 días antes de un embarazo planificado.

Si queda embarazada mientras recibe TZIELD, le recomendamos reportar su embarazo a la línea de notificación de eventos adversos de Provention Bio, llamando al 1-844-778-2246.

- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TZIELD pasa a la leche materna y si puede ocasionar daños a su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si recibe TZIELD. Si está amamantando, puede considerar extraerse y desechar su leche materna durante el tratamiento con TZIELD y por 20 días después de recibir el tratamiento con TZIELD.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré TZIELD?

- TZIELD es administrado por un proveedor de atención médica mediante una aguja que se inserta en una vena (infusión intravenosa) del brazo.
- Recibirá una infusión de TZIELD una vez al día, todos los días, durante 14 días. Cada infusión de TZIELD durará alrededor de 30 minutos.
- Durante los primeros 5 días de tratamiento, su proveedor de atención médica le administrará medicamentos por vía oral antes de comenzar la infusión de TZIELD. Estos medicamentos incluyen ibuprofeno, naproxeno u otros analgésicos como acetaminofén, un antihistamínico y un medicamento contra las náuseas. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir los síntomas del SLC, como fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y articular o náuseas.
- Si omite una infusión programada, su proveedor de atención médica continuará su tratamiento el siguiente día programado. No recibirá 2 infusiones el mismo día.

Informe a su proveedor de atención médica si cree que algo le impedirá completar el tratamiento con TZIELD.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TZIELD? TZIELD puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

• **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TZIELD?” Los efectos secundarios más frecuentes de TZIELD incluyen:**

- erupción
- leucopenia (disminución de los recuentos de glóbulos blancos)
- dolor de cabeza

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TZIELD. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800- FDA-1088. También puede reportar efectos secundarios a Provention Bio llamando al 1-844-778-2246.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TZIELD.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los indicados en la Guía del Medicamento. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre TZIELD escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TZIELD?

Ingrediente activo: teplizumab-mzwv.

Ingredientes inactivos: fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80, cloruro de sodio y agua para inyectables.

Fabricado por:
Provention Bio, Inc. 55
Broad Street
Red Bank, NJ 07701

Número de licencia de EE. UU.: 2170

TZIELD es una marca comercial de Provention Bio, Inc.

Copyright © 2022, Provention Bio, Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, llame al 1-908-336-0360 o visite www.tziel.com.

Esta Guía del Medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Publicado: 11/2022

MAT-US-2305766-v1.0-07/2023