

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teicoplanin Altan, 400 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY IŁOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 mg teikoplaniny, co odpowiada nie mniej niż 400 000 j.m.
Po rozpuszczeniu proszku roztwór będzie zawierać 400 mg teikoplaniny w 3,0 ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól: 9,45 mg /na fiolkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub roztworu doustnego

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji: biały lub lekko żółty proszek
Odtworzony roztwór: roztwór żółtawy do lekko brązowego.

pH rozcieńczonego roztworu wynosi 6,3-7,7, a osmolalność 220-299 mOsmol / kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teicoplanin Altan jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci od momentu urodzenia do pozajelitowego leczenia następujących zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- zakażenia skóry i tkanek miękkich z powikłaniami,
- infekcje kości i stawów,
- szpitalne zapalenie płuc,
- pozaszpitalne zapalenie płuc,
- zakażenia dróg moczowych z powikłaniami,
- infekcyjne zapalenie wsierdza,
- zapalenie otrzewnej związane z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis),
- bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z powyższych wskazań.

Produkt leczniczy Teicoplanin Altan jest również wskazany jako alternatywne leczenie doustne biegunki i zapalenia jelita grubego, związanych z zakażeniem *Clostridium difficile*.

Jeśli to wskazane, teikoplaninę należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę i czas trwania leczenia należy dostosować do rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta oraz takich czynników, jak wiek pacjenta i czynność nerek.

Pomiar stężeń leku w surowicy

Minimalne stężenia teikoplaniny w surowicy należy monitorować w stanie stacjonarnym po zakończeniu podawania dawki nasycającej, w celu potwierdzenia, że zostało osiągnięte minimalne stężenie w surowicy:

- w większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, minimalne stężenia teikoplaniny wynoszą co najmniej 10 mg/l, przy pomiarze wykonanym metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC ang. High Performance Liquid Chromatography) lub co najmniej 15 mg/l, jeśli zastosowano metodę immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA ang. Fluorescence Polarization Immunoassay);
- w przypadku zapalenia wsierdza i innych ciężkich zakażeń, minimalne stężenia teikoplaniny to 15- 30 mg/l przy pomiarze metodą HPLC lub 30-40 mg/l, przy pomiarze metodą FPIA.

Podczas leczenia podtrzymującego monitorowanie minimalnego stężenia teikoplaniny w surowicy może być wykonywane przynajmniej raz w tygodniu, aby upewnić się, że stężenia te są stabilne.

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek

Wskazania	Dawka nasycająca		Dawka podtrzymująca	
	Schemat podawania dawki nasycającej	Docelowe stężenia minimalne w dniach od 3 do 5	Dawka podtrzymująca	Docelowe stężenia minimalne w czasie leczenia podtrzymującego
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich z powikłaniami - Zapalenie płuc - Zakażenia dróg moczowych z powikłaniami	400 mg dożylnie lub domięśniowo (co odpowiada około 6 mg/kg masy ciała) 3 razy co 12 godzin	>15 mg/l ¹	6 mg/kg masy ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>15 mg/l ¹ raz na tydzień
- Zakażenia kości i stawów	800 mg dożylnie (co odpowiada około 12 mg/kg masy ciała) 3 do 5 razy co 12 godzin	>20 mg/l ¹	12 mg/kg masy ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>20 mg/l ¹
- Infekcyjne zapalenie wsierdza	800 mg dożylnie (co odpowiada około 12 mg/kg masy	30 do 40 mg/l ¹	12 mg/kg masy ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>30 mg/l ¹

	ciała) 3 do 5 razy co 12 godzin			
--	---------------------------------------	--	--	--

¹ Zmierzone za pomocą FPIA

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia należy określić na podstawie odpowiedzi klinicznej. Uważa się, że w infekcyjnym zapaleniu wsierdza odpowiedni jest zwykle co najmniej 21-dniowy czas leczenia. Leczenie nie powinno przekraczać 4 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Teikoplanina ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie). Nie jest ona odpowiednia do stosowania w monoterapii w niektórych rodzajach zakażeń, chyba że patogen jest już określony i oznaczona jest jego wrażliwość lub istnieje duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) będzie wrażliwy na leczenie teikoplaniną.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z zakażeniem *Clostridium difficile*

Zalecana dawka to 100-200 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej).

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna aż do czwartego dnia leczenia, kiedy to należy tak dostosować dawkowanie, aby utrzymać minimalne stężenie w surowicy, wynoszące co najmniej 10 mg/l

Po czwartym dniu leczenia:

- w lekkiej do umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min): dawkę pod- trzymującą należy zmniejszyć o połowę, podając całą dawkę co drugi dzień lub połowę tej dawki raz na dobę;
- w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) oraz u pacjentów hemodializowanych: dawka powinna wynosić 1/3 zwykle stosowanej dawki, albo podając jednostkową dawkę początkową co trzeci dzień lub podanie 1/3 tej dawki raz na dobę.

Teikoplanina nie jest usuwana podczas hemodializy.

Pacjenci poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD)

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki nasycającej 6 mg/kg masy ciała, w pierwszym tygodniu podaje się 20 mg/l do worka z roztworem do dializy, w drugim tygodniu 20 mg/l do co drugiego worka, a następnie - w trzecim tygodniu 20 mg/l do worka pozostawianego na noc.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawkowania są takie same u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 12 lat.

Noworodki i niemowlęta w wieku do 2 miesięcy

Dawka nasycająca

Pojedyncza dawka 16 mg/kg masy ciała podana dożylnie w infuzji pierwszego dnia leczenia.

Dawka podtrzymująca

Pojedyncza dawka 8 mg/kg masy ciała dożylnie w infuzji raz na dobę.

Dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 12 lat)

Dawka nasycająca

Pojedyncza dawka 10 mg/kg masy ciała podana dożylnie co 12 godzin, powtarzana 3 razy.

Dawka podtrzymująca

Pojedyncza dawka 6-10 mg/kg masy ciała podana dożylnie raz na dobę.

Sposób podawania

Teikoplaninę należy podawać dożylnie lub domięśniowo. Wstrzyknięcie dożylne można podawać w postaci bolusa trwającego od 3 do 5 minut albo w 30-minutowej infuzji. U noworodków należy stosować tylko metodę podawania w infuzji.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na teikoplaninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teikoplaniny nie należy podawać dokomorowo.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu teikoplaniny donoszono o ciężkich, zagrażających życiu reakcjach nadwrażliwości, niekiedy prowadzącymi do zgonu (np. wstrząs anafilaktyczny). Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na teikoplaninę, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować odpowiednie działania ratunkowe.

Teikoplaninę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na wankomycynę, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa, w tym zakończony zgonem wstrząs anafilaktyczny.

Niemniej jednak stwierdzone w wywiadzie wystąpienie „zespołu czerwonego człowieka” po podaniu wankomycyny nie jest przeciwwskazaniem do stosowania teikoplaniny.

Reakcje związane z infuzją

W rzadkich przypadkach (nawet podczas podania pierwszej dawki) obserwowano zespół czerwonego człowieka (zespół objawów obejmujących: świąd, pokrzywkę, rumień, obrzęk naczynioruchowy, tachykardię, niedociśnienie, duszność). Zatrzymanie lub spowolnienie infuzji może spowodować ustąpienie tych reakcji. Reakcje związane z infuzją mogą być ograniczone, jeśli dawka dobową nie jest podawana w bolusie, ale w 30-minutowej infuzji.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas stosowania teikoplaniny zgłaszano zagrażające życiu lub nawet śmiertelne reakcje skórne w postaci zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) (zespół Lyella). W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępująca wysypka często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) leczenie teikoplaniną należy natychmiast przerwać.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Teikoplanina ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie). Nie jest ona odpowiednia do stosowania w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już określony i oznaczona jest jego wrażliwość lub istnieje duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen(y) byłby wrażliwy na leczenie teikoplaniną.

Racjonalne stosowanie teikoplaniny powinno uwzględniać spektrum działania przeciwbakteryjnego, profil bezpieczeństwa i przydatność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego w leczeniu konkretnego pacjenta. Na tej podstawie można się spodziewać, że w większości przypadków teikoplaninę będzie można stosować w leczeniu ciężkich zakażeń u pacjentów, u których standardowe działanie przeciwbakteryjne uważa się za nieodpowiednie.

Małopłytkowość

Podczas stosowania teikoplaniny zgłaszano występowanie małopłytkowości (patrz punkt 4.8). W czasie leczenia zaleca się okresowe badania hematologiczne, w tym pełną morfologię.

Nefrotoksyczność

U pacjentów leczonych teikoplaniną zgłaszano nefrotoksyczność i niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) otrzymujących teikoplaninę w schemacie podawania wysokiej dawki nasycającej, oraz tych którzy otrzymują w skojarzeniu w schemacie podawania wysokiej dawki nasycającej, oraz tych którzy otrzymują lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna i cisplatyna) należy dokładnie kontrolować, oraz wykonywać badanie słuchu (patrz „Ototoksyczność” poniżej).

Ponieważ teikoplanina jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę teikoplaniny (patrz punkt 4.2).

Ototoksyczność

Podobnie jak w przypadku innych glikopeptydów, u pacjentów leczonych teikoplaniną zgłaszano ototoksyczność (głuchota i szumy uszne) (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których w trakcie leczenia teikoplaniną wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń słuchu lub uszkodzenia ucha wewnętrznego, należy dokładnie badać i kontrolować, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia oraz jeśli występuje niewydolność nerek. Pacjentów otrzymujących teikoplaninę w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym i ototoksycznym (np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy) należy dokładnie kontrolować i jeśli nastąpi pogorszenie słuchu, ocenić korzyści z zastosowania teikoplaniny.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania teikoplaniny pacjentom, u których konieczne jest skojarzone leczenie produktami leczniczymi o działaniu ototoksycznym i (lub) nefrotoksycznym, gdy zaleca się regularne badania hematologiczne, badania czynności wątroby i nerek.

Nadkażenie

Podobnie jak po zastosowaniu innych antybiotyków, stosowanie teikoplaniny, szczególnie długotrwałe, może spowodować dodatkowy rozwój drobnoustrojów niewrażliwych. W razie wystąpienia nadkażenia w okresie leczenia, należy zastosować odpowiednie środki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji.

Teikoplanina i roztwory aminoglikozydów wykazują niezgodności i zabronione jest ich mieszanie przed wstrzyknięciem; jednakże oba roztwory wykazują zgodność w płynie dializacyjnym i można je podawać razem podczas leczenia zapalenia otrzewnej związanego z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD).

Teikoplaninę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu lub sekwencyjnie z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym lub ototoksycznym. Są to np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy (patrz punkt 4.4 „Nefrotoksyczność” i „Ototoksyczność”). Jednak nie ma dowodów synergicznej toksyczności podczas stosowania w skojarzeniu z teikoplaniną.

W badaniach klinicznych teikoplaninę podawano wielu pacjentom, którzy jednocześnie przyjmowali różne produkty lecznicze, w tym antybiotyki, leki przeciwnadciśnieniowe, znieczulające, nasercowe i przeciwcukrzycowe bez dowodów wystąpienia niekorzystnych interakcji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania teikoplaniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3): u szczurów obserwowano zwiększoną częstość urodzenia martwego dziecka i śmiertelność noworodków. Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Dlatego teikoplaniny nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek płodu (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy teikoplanina przenika do mleka ludzkiego. Nie ma danych dotyczących przenikania teikoplaniny do mleka zwierząt. Decyzję czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią bądź czy kontynuować lub przerwać stosowanie teikoplaniny należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści z leczenia teikoplaniną dla matki.

Płodność

Badania dotyczące reprodukcji u zwierząt nie wykazały zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Teicoplanin Altan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Teikoplanina może powodować zawroty i ból głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i częściej niż u jednego pacjenta, przedstawiono stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Ropień		Nadkażenie (nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość, eozynofilia			Agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja anafilaktyczna (anafilaksja) (patrz punkt 4.4)			Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy			Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota, utrata słuchu (patrz punkt 4.4), szumy uszne, zaburzenia przedsionkowe			
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył			Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli			
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, nudności			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, rumień, świąd		Zespół czerwonego człowieka (tj. zaczerwienienie górnej części ciała patrz punkt 4.4).		Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)) (patrz poniżej Opis wybranych działań niepożądanych)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, gorączka				Ropień w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze

Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz (przemijające zaburzenia aktywności aminotransferaz), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (przemijające zaburzenia aktywności fosfatazy alkalicznej).			
-----------------------	--	---	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych

*Na podstawie doniesień z literatury szacowany wskaźnik nefrotoksyczności u pacjentów otrzymujących niską dawkę nasycającą wynoszącą średnio 6 mg/kg dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą średnio 6 mg/kg raz na dobę, wynosi około 2%.

W obserwacyjnym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, do którego włączono 300 pacjentów ze średnią wieku wynoszącą 63 lata (leczonych z powodu zakażenia kości i stawów, zapalenia wsierdza lub innych ciężkich zakażeń), którzy otrzymywali wysoką dawkę nasycającą 12 mg/kg dwa razy na dobę (otrzymywali średnio 5 dawek nasycających), a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, obserwowany wskaźnik potwierdzonej nefrotoksyczności wynosił 11,0% (95% CI=[7,4%; 15,5%]) przez pierwsze 10 dni. Skumulowany wskaźnik nefrotoksyczności od początku leczenia aż do 60 dni po podaniu ostatniej dawki wyniósł 20,6% (95% CI=[16,0%; 25,8%]). U pacjentów otrzymujących więcej niż 5 wysokich dawek nasycających 12 mg/kg dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, obserwowano skumulowany współczynnik nefrotoksyczności od początku leczenia aż do 60 dni po ostatnim podaniu wynoszący 27% (95% CI=[20,7%; 35,3%]) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano przypadki omyłkowego podania zwiększonych dawek u dzieci i młodzieży. Zgłoszono jeden przypadek pobudzenia u 29-dniowego noworodka, któremu podano dożylnie dawkę 400 mg (95 mg/kg mc.).

Leczenie

Leczenie przedawkowania teikoplaniny jest objawowe.

Teikoplaniny nie można usunąć podczas hemodializy, a jedynie powoli podczas dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01X A02

Mechanizm działania

Teikoplanina hamuje wzrost wrażliwych bakterii poprzez wpływ na biosyntezę ściany komórkowej w miejscu odmiennym niż działają antybiotyki beta-laktamowe. Synteza peptydoglikanu jest blokowana przez specyficzne wiązania reszt D-alanylo-D-alaninowych.

Mechanizm oporności

Oporność na teikoplaninę może być oparta się na następujących mechanizmach:

- Zmiana miejsca docelowego: ta forma oporności szczególnie ujawniła się w przypadku *Enterococcus faecium*. Modyfikacja polega na wymianie zakończenia D-alanino-D-alaninowego łańcucha aminokwasowego w prekursorze murein na D-Ala-D-mleczan, co zmniejsza powinowactwo do wankomycyny. Odpowiedzialnymi enzymami są nowo syntetyzowane D- dehydrogenaza mleczanowa lub ligaza.
- Zmniejszona wrażliwość lub oporność gronkowców na teikoplaninę wynika z nadprodukcji prekursorów murein, do których dołączana jest teikoplanina.

Może wystąpić oporność krzyżowa pomiędzy teikoplaniną i glikoproteina wankomycyny.

Niektóre oporne na wankomycynę enterokoki są wrażliwe na teikoplaninę (fenotyp Van-B).

Badanie wrażliwości na stężenia graniczne

Poniższa tabela przedstawia wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) według Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), wersja 3.1, z 11 lutego 2013 r.

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a, b}	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gronkowce koagulazo-ujemne ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
Paciorkowce zieleniące ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Graniczne wartości PK/PD (niezwiązane z gatunkiem) ^{c, d}	IE	IE

^a Wartości MIC glikopeptydów zależą od metody oznaczania i należy je określać stosując mikrorozcieńczenia pożywki (norma ISO 20776). Wartość MIC wankomycyny dla *S. aureus* wynosi 2 mg/l i znajduje się na granicy zakresu MIC dla szczepów typu dzikiego, dlatego odpowiedź kliniczna może być zaburzona. Wartości graniczne oporności dla *S. aureus* zmniejszono do 2 mg/l w celu uniknięcia zgłaszania szczepów *S. aureus* średniowrażliwych na glikopeptydy (GISA), jako wywołujących ciężkie zakażenia szczepami GISA nieodpowiadającymi na leczenie zwiększonymi dawkami wankomycyny lub teikoplaniny.

^b Niewrażliwe szczepy z wartościami MIC występują rzadko lub jeszcze ich nie notowano. Identyfikacja i badanie wrażliwości przeciwbakteryjnej wszelkich takich wyodrębnionych szczepów należy powtórzyć, a jeśli wynik się potwierdzi, szczep należy przesłać do

laboratorium referencyjnego. Dopóki nie ma dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów z wartością MIC powyżej aktualnego progu oporności, należy je zgłaszać jako oporne.

^c IE oznacza, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność leku w leczeniu zakażeń wywołanych przez te gatunki.

^d MIC można zgłaszać z komentarzem, ale bez przyporządkowania kategorii S, I lub R.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie przeciwbakteryjne teikoplaniny zależy zasadniczo od długości okresu, w którym stężenie substancji jest wyższe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) patogenu.

Wrażliwość

U poszczególnych gatunków występowanie oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz od czasu, dlatego wskazane jest uzyskanie lokalnych informacji dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy skonsultować się ze specjalistą, gdy lokalne występowanie oporności kwestionuje celowość zastosowania leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (w tym szczepy metycylinooporne)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Grupa C i G paciorkowców)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Paciorkowce grupy *viridans*^{a b}

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Gatunki o oporności naturalnej

Wszystkie bakterie Gram-ujemne

Inne bakterie

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a Brak aktualnych danych dostępnych w czasie publikacji tabel. Podstawowa literatura, normy i zalecenia dotyczące leczenia zakładają wrażliwość.

^b Wspólne określenie dla niejednorodnej grupy gatunków paciorkowców. Stopień oporności może zmieniać się w zależności od gatunku paciorkowca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Teikoplanina jest podawana pozajelitowo (dożylnie lub domięśniowo). Po podaniu domięśniowym biodostępność teikoplaniny (w porównaniu z podaniem dożylnym) jest prawie całkowita (90%). Po 6 codziennych podaniach domięśniowych 200 mg, średnie (SD) maksymalne stężenie teikoplaniny (C_{max}) wynosi 12,1 (0,9) mg/l i występuje po 2 godzinach po podaniu.

Po dożylnym podawaniu 3 do 5 razy co 12 godzin dawki nasycającej 6 mg/kg mc., wartości C_{max} wynoszą od 60 do 70 mg/l, a C_{min} są zwykle powyżej 10 mg/l. Po dożylnym podawaniu 3 razy co 12 godzin dawki nasycającej 12 mg/kg mc., średnie wartości C_{max} i C_{min} szacuje się odpowiednio na około 100 mg/l i 20 mg/l.

Po podawaniu dawki podtrzymującej 6 mg/kg mc. raz na dobę wartości C_{max} i C_{min} wynoszą odpowiednio około 70 mg/l i 15 mg/l. Po podawaniu dawki podtrzymującej 12 mg/kg mc. raz na dobę wartości C_{min} wynoszą od 18 do 30 mg/l.

Jeśli teikoplanina jest podana doustnie, nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 250 lub 500 mg zdrowym ochotnikom, teikoplaniny nie wykrywa się w surowicy ani w moczu, a jedynie w kale (około 45% podanej dawki), w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami surowicy ludzkiej mieści się w zakresie od 87,6 do 90,8%, niezależnie od stężenia teikoplaniny. Teikoplanina przede wszystkim wiąże się z albuminami surowicy ludzkiej. Teikoplanina nie jest przenoszona przez krwinki czerwone.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) mieści się w zakresie od 0,7 do 1,4 ml/kg mc. Najwyższe wartości V_{ss} obserwuje się w ostatnich badaniach, w których okres pobierania próbek był dłuższy niż 8 dni.

Teikoplanina rozmieszcza się głównie w płucach, mięśniu sercowym oraz kościach, w stosunku tkanki/surowica przewyższającym 1. W płynie pęcherzy, mazi stawowej i płynie otrzewnowym stosunek tkanki/surowica wynosi od 0,5 do 1. Eliminacja teikoplaniny z płynu otrzewnowego odbywa się z tą samą szybkością co z surowicy. W płynie opłucnowym i podskórnej tkance tłuszczowej stosunek tkanki/surowica zawiera się między 0,2 do 0,5. Teikoplanina nie przenika łatwo do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR).

Metabolizm

Teikoplanina w postaci niezmiennego jest głównym związkiem zidentyfikowanym w osoczu i moczu, co wskazuje na minimalny metabolizm. Dwa metabolity powstają prawdopodobnie poprzez hydroksylację i stanowią od 2 do 3% podanej dawki.

Eliminacja

Teikoplanina w postaci niezmiennego jest wydalana głównie z moczem (80% w ciągu 16 dni), podczas gdy 2,7% podanej dawki jest wydalane z kałem (z żółcią) w ciągu 8 dni po podaniu.

W najnowszych badaniach, w których czas pobierania próbek krwi wynosi około 8 do 35 dni, okres półtrwania teikoplaniny w fazie eliminacji wynosi od 100 do 170 godzin.

Teikoplanina ma mały całkowity klirens w zakresie od 10 do 14 ml/h/kg mc. i klirens nerkowy w zakresie od 8 do 12 ml/h/kg mc. co wskazuje, że teikoplanina jest głównie wydalana przez nerki.

Liniowość

Teikoplanina wykazywała liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 2 do 25 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

- *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ Teikoplanina jest wydalana przez nerki, jej eliminacja zmniejsza się w zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek. Całkowity nerkowy klirens teikoplaniny zależy od klirensu

kreatyniny.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

W populacji osób w podeszłym wieku farmakokinetyka teikoplaniny nie zmienia się, chyba że występują zaburzenia czynności nerek.

- *Dzieci i młodzież*

W porównaniu z dorosłymi pacjentami obserwuje się większy klirens całkowity (15,8 ml/h/kg mc. u noworodków, 14,8 ml/h/kg mc. u dzieci o średniej wieku 8 lat) i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji (noworodki 40 godzin; 58 godzin u dzieci w wieku 8 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podawaniu pozajelitowym szczurom i psom, obserwowano zależny od dawki i przemijający wpływ na nerki. Badania mające na celu zbadanie potencjału wywoływania ototoksyczności u świnki morskiej wskazują, że możliwe jest wystąpienie lekkich zaburzeń czynności ślimaka i przedsionka, jeśli nie ma morfologicznego uszkodzenia.

Podskórne podanie teikoplaniny w dawce do 40 mg/kg mc./dobę nie wpływało na płodność samców i samic szczura. W badaniach rozwoju zarodka i płodu nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych po podskórnym podaniu do 200 mg/kg mc./dobę u szczurów i domięśniowym do 15 mg/kg mc./dobę u królików. Jednak u szczurów zauważono zwiększenie częstości występowania poronień po dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, a śmiertelność noworodków - po dawkach 200 mg/kg mc./dobę. Działania tego nie zaobserwowano dla dawki 50 mg/kg mc./dobę. Badania okołoporodowe i poporodowe na szczurach nie wykazały wpływu na płodność pokolenia F1 ani na przeżycie i rozwój pokolenia F2 po podaniu podskórnym do 40 mg/kg mc./dobę.

Teikoplanina nie ma właściwości antygenowych (u myszy, świnek morskich ani królików), nie powoduje genotoksyczności ani miejscowego działania drażniącego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub roztworu doustnego

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Teikoplanina i aminoglikozydy wykazują niezgodność po bezpośrednim zmieszaniu i nie należy ich mieszać przed wstrzyknięciem.

Jeśli teikoplanina jest podawana w terapii skojarzonej z innymi antybiotykami, produkty należy podawać oddzielnie.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Okres ważności roztworu po rekonstytucji proszku

Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu sporządzonego zgodnie z zaleceniami wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli roztwór był sporządzony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Okres ważności rozcieńczonego roztworu

Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu sporządzonego zgodnie z zaleceniami wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli rekonstrukcja proszku i rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek w opakowaniach do sprzedaży:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania roztworu produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Liofilizowany produkt leczniczy jest zapakowany w:

fiolkę z bezbarwnego szkła typu I o objętości użytkowej 10 ml dla zawartości 400 mg, zamkniętą bromobutylovym gumowym korkiem typu I i aluminiowym zielonym uszczelnieniem oraz plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkości opakowań

- 1 fiołka z proszkiem

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu przez rekonstrukcję proszku

- Powoli wstrzyknąć 3 ml wody do wstrzykiwań do fiolki z proszkiem.
- Delikatnie obracać fiolkę w dłoniach, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Gdyby roztwór spienił się, należy odstawić go na około 15 minut. Należy stosować tylko przejrzyste i żółtawe roztwory.

Nominalna zawartość teikoplaniny w fiolce	200 mg	400 mg
Objętość fiolki z proszkiem	10 ml	10 ml
Objętość zawierająca nominalną dawkę teikoplaniny (pobrana 5 ml strzykawką i igłą 23 G)	3,0 ml	3,0 ml

Otrzymany roztwór można wstrzykiwać bezpośrednio lub po dalszym rozcieńczeniu, albo podawać doustnie.

Rozcieńczanie roztworu przed infuzją

Teikoplaninę można podawać w następujących roztworach do infuzji:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku
- Roztwór Ringera
- Roztwór Ringera z mleczanami
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 0,18% roztwór sodu chlorku i 4% roztwór glukozy
- 0,45% roztwór sodu chlorku i 5% roztwór glukozy
- Roztwór do dializy otrzewnowej zawierający 1,36%.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28230 Madryt
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26692

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/10/2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU