

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teikoplanina BRADEX, 200 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub roztworu doustnego

Teikoplanina BRADEX, 400 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg teikoplaniny, co odpowiada nie mniej niż 200 000 IU.
Po rekonstytucji roztwór będzie zawierać 200 mg teikoplaniny w 3 mL.

Każda fiolka zawiera 400 mg teikoplaniny, co odpowiada nie mniej niż 400 000 IU.
Po rekonstytucji roztwór będzie zawierać 400 mg teikoplaniny w 3 mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Proszek: proszek liofilizowany o barwie białej lub zbliżonej do białej.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Teikoplanina BRADEX jest wskazany u dorosłych i u dzieci od urodzenia do pozajelitowego leczenia następujących zakażeń (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

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

Teikoplanina BRADEX jest również wskazany jako alternatywne leczenie doustne w przypadku biegunki i zapalenia okrężnicy związanego z zakażeniem *Clostridium difficile*.
Jeśli to wskazane teikoplaninę należy podawać w połączeniu z innymi środkami przeciwbakteryjnymi.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę i czas trwania leczenia należy dostosowywać w zależności od rodzaju i stopnia ciężkości zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta, a także czynników dotyczących pacjenta, takich jak wiek i czynność nerek.

Pomiar stężeń w surowicy

Stężenia teikoplaniny w surowicy należy monitorować w stanie stacjonarnym po zakończeniu schematu podawania dawki nasycającej, aby zapewnić osiągnięcie minimalnego stężenia w surowicy:

- W przypadku większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi minimalne stężenia teikoplaniny wynoszą co najmniej 10 mg / L, mierzone metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, ang. High Performance Liquid Chromatography) lub co najmniej 15 mg / L przy pomiarze immunologiczną metodą fluorescencyjno-polarizacyjną (FPIA, ang. Fluorescence Polarization Immunoassay).
- W przypadku zapalenia wsierdza i innych ciężkich zakażeń stężenia minimalne teikoplaniny to 15 – 30 mg / L przy pomiarze metodą HPLC lub 30 – 40 mg / L przy pomiarze metodą FPIA.

Podczas leczenia podtrzymującego monitorowanie stężenia teikoplaniny w surowicy można wykonywać co najmniej raz w tygodniu w celu upewnienia 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 podczas leczenia podtrzymującego
- Powikłane zakażenia skóry i tkanki miękkiej - Zapalenie płuc - Powikłane zakażenia dróg moczowych	6 mg / kg masy ciała co 12 godzin w przypadku 3 podań dożylnych lub domięśniowych	> 15 mg / L ¹	6 mg / kg masy ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	> 15 mg / L ¹ raz w tygodniu
- Zakażenia kości i stawów	12 mg / kg masy ciała co 12 godzin w przypadku 3 do 5 podań dożylnych	> 20 mg / L ¹	12 mg / kg masy ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	> 20 mg / L ¹
- Infekcyjne	12 mg / kg masy	30 – 40 mg / L ¹	12 mg / kg masy	> 30 mg / L ¹

zapalenie wsierdzia	ciała co 12 godzin w przypadku 3 do 5 podań dożylnych		ciała dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	
------------------------	---	--	--	--

¹ Pomiar metodą FPIA

W każdym przypadku dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia należy określić na podstawie odpowiedzi klinicznej. W przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdzia za właściwy czas uznaje się zazwyczaj co najmniej 21 dni. Leczenia nie należy prowadzić dłużej niż 4 miesiące.

Terapia skojarzona

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 (patogeny) będzie wrażliwy na leczenie teikoplaniną.

Biegunka i zapalenie okrężnicy związane z zakażeniem *Clostridium difficile*

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że występuje upośledzenie czynności nerek (patrz poniżej).

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest wymagane do czwartego dnia leczenia, kiedy to dawkę należy dostosować w taki sposób, aby utrzymać stężenie minimalne produktu leczniczego w surowicy na poziomie co najmniej 10 mg / L.

Po czwartym dniu leczenia:

- W przypadku łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30 – 80 mL / min): dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę, podając dawkę co dwa dni, lub połowę tej dawki raz na dobę.
- W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL / min) oraz u pacjentów poddawanych hemodializie: należy podawać jedną trzecią zwykle stosowanej dawki przez podawanie początkowej dawki jednostkowej co trzeci dzień, lub przez podawanie jednej trzeciej tej dawki raz na dobę.

Teikoplanina nie jest usuwana poprzez hemodializę.

Pacjenci z zapaleniem otrzewnej związanym z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD, ang. continuous ambulatory perito-neal dialysis)

Po jednorazowym dożylnym podaniu dawki nasycającej wynoszącej 6 mg / kg masy ciała w pierwszym tygodniu podaje się 20 mg / L w worku z roztworem do dializy, w drugim tygodniu 20 mg / L w innych workach, a następnie w trzecim tygodniu 20 mg / L do worka pozostawionego na noc.

Dzieci i młodzież

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

Noworodki i niemowlęta w wieku do 2 miesięcy:

Dawka nasycająca

Jedna pojedyncza dawka 16 mg / kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym pierwszego dnia.

Dawka podtrzymująca

Jedna pojedyncza dawka 8 mg / kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym raz na dobę.

Dzieci (w wieku od 2. miesięcy do 12. lat):

Dawka nasycająca

Jedna pojedyncza dawka 10 mg / kg masy ciała, podawana dożylnie co 12 godzin, 3 razy.

Dawka podtrzymująca

Jedna pojedyncza dawka 6 do – 10 mg / kg masy ciała, podawana dożylnie raz na dobę.

Sposób podawania

Teikoplaninę należy podawać drogą dożylną lub domięśniową. Roztwór można podać dożylnie we wstrzyknięciu trwającym od 3 do 5 minut lub w 30-minutowym wlewie.

U noworodków należy stosować wyłącznie wlew.

W przypadku biegunki i zapalenia okrężnicy związanych z zakażeniem *Clostridium difficile* należy stosować roztworu doustnego.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teikoplaniny nie należy podawać dokomorowo.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku stosowania teikoplaniny zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości, czasem śmiertelne w skutkach (np. wstrząs anafilaktyczny). Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na teikoplaninę, należy natychmiast przerwać leczenie i podjąć odpowiednie środki postępowania w nagłych wypadkach.

Teikoplaninę należy podawać ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na wankomycynę, ponieważ mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości krzyżowej, w tym zakończony zgonem wstrząs anafilaktyczny.

Wcześniejsze przypadki wystąpienia „zespołu czerwonego człowieka” (ang. red man syndrome) z wankomycyną nie stanowią jednak przeciwwskazania do stosowania teikoplaniny.

Reakcje związane z wlewem

W rzadkich przypadkach (nawet przy pierwszej dawce) obserwowano zespół czerwonego człowieka (zespół objawów obejmujący świąd, pokrzywkę, rumień, obrzęk naczynioruchowy, tachykardię, niedociśnienie, duszność). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może skutkować ustaniem tych reakcji. Reakcje związane z wlewem można ograniczyć, jeżeli dawka dobowo nie jest podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), lecz we wlewie przez okres 30 minut.

Ciężkie reakcje pęcherzowe

W przypadkach stosowania teikoplaniny zgłaszano zagrażające życiu lub nawet prowadzące do zgonu reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) i toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN). W przypadku wystąpienia objawów lub oznak SJS lub TEN (takich jak postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowej) należy natychmiast przerwać leczenie teikoplaniną.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Teikoplanina ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego (bakterie *Gram-dodatnie*). Nie nadaje się do stosowania w monoterapii do leczenia niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już udokumentowany i znana jego wrażliwość lub zachodzi poważne podejrzenie, że najbardziej prawdopodobne patogeny będą wrażliwe na leczenie teikoplaniną.

Racjonalne stosowanie teikoplaniny powinno uwzględniać spektrum działania przeciwbakteryjnego, profil bezpieczeństwa i przydatność standardowej terapii przeciwbakteryjnej w leczeniu danego pacjenta. Na tej podstawie oczekuje się, że w większości przypadków teikoplanina będzie stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń u pacjentów, u których standardowe działanie przeciwbakteryjne jest uważane za nieodpowiednie.

Małopłytkowość

Podczas stosowania teikoplaniny zgłaszano przypadki małopłytkowości (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia zalecane są okresowe badania hematologiczne, w tym pełną morfologię.

Nefrotoksyczność

Zgłaszano występowanie nefrotoksyczności i niewydolności nerek u pacjentów leczonych teikoplaniną (patrz punkt 4.8). Należy uważnie monitorować stan pacjentów z niewydolnością nerek otrzymujących teikoplaninę w schemacie podawania wysokiej dawki nasycającej, oraz tych którzy otrzymują teikoplaninę w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydami, kolistyną, amfoterycyną B, cyklosporyną i cisplatyną), należy dokładnie kontrolować, oraz wykonywać badanie słuchu (patrz „Ototoksyczność” poniżej).

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

Ototoksyczność

Tak jak w przypadku innych glikopeptydów, u pacjentów leczonych teikoplaniną zgłaszano działania ototoksyczne (utrata słuchu i szumy uszne, patrz punkt 4.8). Należy starannie oceniać i monitorować stan pacjentów, u których podczas leczenia teikoplaniną wystąpiły oznaki i objawy pogorszenia słuchu lub zaburzenia ze strony ucha wewnętrznego, zwłaszcza w razie długotrwałego leczenia oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjentów stosujących teikoplaninę w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym i ototoksycznym (np. aminoglikozydami, kolistyną, amfoterycyną B, cyklosporyną, cisplatyną, furosemidem i kwasem etakrynowym) należy uważnie monitorować oraz oceniać korzyści związane z leczeniem teikoplaniną w przypadku stwierdzenia pogorszenia słuchu.

Należy zastosować specjalne środki ostrożności, podając teikoplaninę pacjentom wymagającym jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o działaniu ototoksycznym i (lub)

nefrotoksycznym, u których zalecane jest regularne wykonywanie badań hematologicznych oraz badań czynności wątroby i nerek.

Nadkażenie

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie teikoplaniny, zwłaszcza długotrwałe, może skutkować nadmiernym wzrostem drobnoustrojów niewrażliwych. Jeśli w trakcie leczenia dojdzie do nadkażenia, należy podjąć odpowiednie działania.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań dotyczących interakcji.

Roztwory teikoplaniny są niezgodne z roztworami aminoglikozydów i nie wolno ich mieszać przed wstrzyknięciem; jednak oba roztwory wykazują zgodność w płynie do dializy i można je swobodnie stosować w leczeniu zapalenia otrzewnej związanego z CAPD. W razie stosowania teikoplaniny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym lub ototoksycznym albo po leczeniu takimi produktami należy zachować ostrożność. Zalicza się do nich np. aminoglikozydy, kolistynę, amfoterycynę B, cyklosporynę, cisplatynę, furosemid i kwas etakrynowy (patrz punkt 4.4 „Nefrotoksyczność” i „Ototoksyczność”). Nie ma jednak dowodów na synergizm toksyczny w przypadku ich stosowania w skojarzeniu z teikoplaniną.

W badaniach klinicznych teikoplaninę podawano wielu pacjentom, którzy już przyjmowali różne leki, w tym inne antybiotyki, leki przeciwnadciśnieniowe, leki znieczulające, kardiologiczne produkty lecznicze oraz leki przeciwcukrzycowe i nie stwierdzono niepożądanych interakcji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania teikoplaniny u kobiet w ciąży jest ograniczona. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3): u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania poronień i śmiertelności noworodków. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

W związku z tym nie należy stosować teikoplaniny w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek u płodów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teikoplanina przenika do mleka ludzkiego. Nie ma żadnych danych dotyczących wydzielania teikoplaniny do mleka u zwierząt. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią bądź kontynuować lub przerwać leczenie teikoplaniną należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści wynikające z leczenia teikoplaniną dla matki.

Płodność

W badaniach nad rozrodczością u zwierząt nie wykazano zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teikoplanina BRADEX ma niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Teikoplanina może powodować zawroty i ból głowy. Może to wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w przypadku stosowania placebo i więcej niż u jednego pacjenta, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznane (nie można ustalić częstotliwości na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej z grup częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Klasyfikacja układów i narządów	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)
Zakażenia i choroby pasożytnicze			Ropień		Nadkażenie (nadmierny wzrost organizmów niewrażliwych na działanie leku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość, eozynofilia			Agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia
Zaburzenia układu odpornościowego		Reakcja anafilaktyczna (anafilaksja, patrz punkt 4.4)			Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy			Drgawki
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota, ubytek słuchu (patrz punkt 4.4), szumy uszne,			

		zaburzenie układu przedsionkowego			
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. zaczerwieni enie skóry górnej części ciała, patrz punkt 4.4).		Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi			Niewydolność nerek (w tym z ostrą niewydolnością nerek) (patrz poniżej Opis wybranych działań niepożądanych)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, gorączka				Ropień w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze
Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności aminotransferaz (przejściowe nieprawidłowe zmiany aktywności aminotransferaz), wzrost stężenia fosfatazy zasadowej (przejściowe nieprawidłowe zmiany stężenia			

		fosfatazy zasadowej)			
--	--	-------------------------	--	--	--

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 PL-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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano przypadki niezamierzonego podania zbyt dużych dawek u dzieci i młodzieży. W jednym przypadku wystąpiło pobudzenie, u niemowlęcia w wieku 29 dni, któremu podano dożylnie dawkę 400 mg (95 mg / kg).

Sposób postępowania

Przedawkowanie teikoplaniny należy leczyć objawowo.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki, antybiotyki glikopeptydowe
Kod ATC: J01XA 02

Mechanizm działania

Teikoplanina hamuje wzrost wrażliwych drobnoustrojów, zakłócając proces biosyntezy ściany komórkowej

w miejscu innym niż to, na które działają antybiotyki beta-laktamowe. W wyniku swoistego wiązania z resztami D-alanylo-D-alaniny dochodzi do zablokowania syntezy peptydoglikanów.

Mechanizm oporności

Oporność na teikoplaninę może polegać na następujących mechanizmach:

- Zmiany struktury docelowej: ta postać oporności występowała zwłaszcza u bakterii *Enterococcus faecium*. Zmiany te polegają na zamianie końcowego fragmentu D-alanino-D-alaniny łańcucha aminokwasowego w cząsteczce prekursora mureiny na D-Ala-D-mleczan, co prowadzi do zmniejszenia powinowactwa do wankomycyny. Enzymy odpowiedzialne za to działanie to syntetyzowane na nowo dehydrogenaza D-mleczanowa lub ligaza.
- Zmniejszenie wrażliwości lub oporność gronkowców na teikoplaninę opiera się na wytwarzaniu nadmiernych ilości prekursorów mureiny, z którymi wiąże się teikoplanina

Może wystąpić oporność krzyżowa między teikoplaniną a glikoproteiną wankomycyny. Wiele enterokoków opornych na wankomycynę jest wrażliwych na teikoplaninę (fenotyp Van-B).

Wartości progowe w badaniach wrażliwości

W poniższej tabeli podano wartości progowe minimalnych stężeń hamujących (MIC, ang. minimal inhibitory concentration) według Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) w wersji 9.0 z dnia 1 stycznia 2019 roku:

Mikroorganizm	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a, b}	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
Gronkowce koagulazo-ujemne ^{a, b}	≤ 4 mg / L	> 4 mg / L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
Paciorkowce z grupy A, B, C, G ^b	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
Paciorkowce z grupy Viridans ^b	≤ 2 mg / L	> 2 mg / L
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe, z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i> ^c	IE	IE
Wartości progowe PK/PD (niezwiązane z określonym gatunkiem ^c)	IE	IE
a Wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC) glikopeptydów są zależne od metody oznaczania i powinny być określone metodą mikrorozcieńczeń w podłożu płynnym (ISO 20776). W przypadku szczepów <i>S. aureus</i> , których wartość MIC wankomycyny wynosi 2 mg / L, rozkład wartości MIC znajduje się na pograniczu wartości stwierdzonych u szczepów typu		

dzikiego, toteż możliwe jest osłabienie odpowiedzi klinicznej. Próg oporności dla *S. aureus* zmniejszono do 2 mg / L, aby uniknąć zgłaszania izolatów pośrednio wrażliwych na glikopeptydy GISA, ponieważ ciężkich zakażeń izolatami GISA nie można leczyć zwiększonymi dawkami wankomycyny ani teikoplaniny.

b Izolaty niewrażliwe są rzadkie lub nie zostały jeszcze zgłoszone. Testy identyfikujące i badania antybiotykowrażliwości każdego takiego izolatu należy potwierdzić, a dany izolat musi zostać wysłany do laboratorium referencyjnego.

c „IE” (z ang. insufficient evidence) znaczy, że nie ma wystarczających dowodów na to, że środek jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez organizm z danej grupy. Może być podana wartość MIC z komentarzem, ale bez kategorii S (wrażliwy), I (średniowrażliwy) lub R (oporny).

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Działanie przeciwdrobnoustrojowe teikoplaniny zależy głównie od czasu, w którym stężenie tej substancji jest wyższe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) patogenu.

Wrażliwość

W przypadku wybranych gatunków częstość występowania oporności może różnić się pod względem lokalizacji geograficznej i czasu, dlatego pożądane są lokalne informacje dotyczące oporności, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że stosowanie środka co najmniej w niektórych typach zakażeń jest wątpliwe.

Gatunki powszechnie wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (ze szczepami opornymi na metycylinę włącznie)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Paciorkowce z grup C i G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Paciorkowce z grupy *viridans*^{a b}

Gram-dodatnie bakterie beztlenowe

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp^a

Gatunki, w przypadku których oporność nabyta może stanowić problem

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Gatunki o oporności naturalnej

Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

Inne bakterie

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a W chwili publikowania tabel nie były dostępne żadne aktualne dane. Podstawowe piśmiennictwo, normy i zalecenia dotyczące leczenia zakładają wrażliwość.

^b Zbiorcze określenie różnorodnej grupy gatunków paciorkowców. Odsetek szczepów opornych może różnić się w zależności od danego gatunku paciorkowca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Teikoplanina podawana jest drogą pozajelitową (dożylnie lub domięśniowo) Po podaniu domięśniowym biodostępność teikoplaniny (w porównaniu z podaniem dożylnym) jest niemal całkowita (90%). Po podaniu domięśniowo sześciu dawek dobowych wynoszących 200 mg średnie (SD) maksymalne stężenie teikoplaniny (C_{max}) wynosi 12,1 (0,9) mg / L i osiągane jest w 2 godziny od podania.

Po podaniu dożylnym 3 – 5 dawek nasycających 6 mg / kg co 12 godzin wartości C_{max} wahają się w przedziale od 60 do 70 mg / L, a wartości C_{trough} zwykle przekraczają 10 mg / L. Po podaniu dożylnie 3 dawek nasycających 12 mg / kg co 12 godzin szacowane średnie wartości C_{max} i C_{trough} wynoszą odpowiednio około 100 mg / L i 20 mg / L.

Po podaniu raz na dobę dawki podtrzymującej 6 mg / kg wartości C_{max} i C_{trough} wynoszą odpowiednio około 70 mg / L i 15 mg / L. Po podaniu raz na dobę dawki podtrzymującej 12 mg / kg stężenia C_{trough} mają wartości od 18 do 30 mg / L.

Teikoplanina podana drogą doustną nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu zdrowym osobnikom pojedynczej dawki 250 lub 500 mg teikoplanina nie jest wykrywana w surowicy ani w moczu, a jedynie w kale (około 45 % podanej dawki), w niezmienionej postaci.

Dystrybucja

Teikoplanina wiąże się z białkami surowicy ludzkiej w 87,6 – 90,8 % bez jakichkolwiek fluktuacji funkcji stężenia teikoplaniny. Teikoplanina wiąże się głównie z albuminami surowicy ludzkiej. Teikoplanina nie jest przenoszona przez krwinki czerwone.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) waha się w zakresie od 0,7 do 1,4 L / kg.

Najwyższe wartości V_{ss} obserwowano w najnowszych badaniach, w których okres pobierania próbek wynosił powyżej 8 dni.

Teikoplanina obecna jest głównie w płucach, mięśniu sercowym i tkance kostnej, przy czym stosunek stężenia w tkankach do stężenia w surowicy przekracza wartość 1. W przypadku płynu wypełniającego pęcherze, płynu mazi stawowej i płynu otrzewnowego stosunek stężenia w tkankach do stężenia w surowicy waha się w zakresie od 0,5 do 1.

Teikoplanina usuwana jest z płynu otrzewnowego w tym samym tempie, co z surowicy. W przypadku płynu opłucnowego i podskórnej tkanki tłuszczowej stosunek stężenia w tkankach do stężenia w surowicy waha się w zakresie od 0,2 do 0,5. Teikoplanina nie przenika łatwo do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Głównym związkiem wykrywanym w osoczu i moczu jest teikoplanina w niezmienionej postaci, co wskazuje na jej minimalny metabolizm. Dwa metabolity powstają prawdopodobnie w wyniku hydroksylacji i odpowiadają 2 – 3 % podanej dawki.

Eliminacja

Teikoplanina w postaci niezmienionej wydalana jest głównie z moczem (80 % w ciągu 16 dni), natomiast 2,7 % podanej dawki jest wykrywane w kale (po wydaleniu z żółcią) w ciągu 8 dni od podania.

Według najnowszych badań, w których próbki krwi pobierano ciągu około 8 do 35 dni okres półtrwania teikoplaniny w fazie eliminacji wahał się w zakresie od 100 do 170 godzin.

Całkowity klirens teikoplaniny jest niski i waha się w zakresie od 10 do 14 mL / h / kg, a klirens nerkowy w zakresie od 8 do 12 mL / h / kg wskazuje, że teikoplanina wydalana jest głównie przez mechanizmy nerkowe.

Liniowość

W przedziale dawek od 2 do 25 mg / kg teikoplanina wykazuje farmakokinetykę liniową.

Szczególne grupy pacjentów

- *Zaburzenia czynności nerek:*

Teikoplanina usuwana jest przez nerki, więc usuwanie teikoplaniny zmniejsza się odpowiednio do stopnia zaburzenia czynności nerek. Całkowity i nerkowy klirens teikoplaniny zależy od klirensu kreatyniny.

- *Pacjenci w podeszłym wieku:*

U pacjentów w podeszłym wieku farmakokinetyka teikoplaniny jest niezmieniona, poza przypadkami zaburzeń czynności nerek.

- *Dzieci i młodzież:*

Wartość klirensu całkowitego (15,8 mL / h / kg u noworodków, 14,8 mL / h / kg u dzieci w wieku średnio 8 lat) jest wyższa, a okres półtrwania w fazie eliminacji (40 godzin u noworodków; 58 godzin u dzieci w wieku 8 lat) jest krótszy niż u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu pozajelitowym u szczurów i psów obserwowano zależny od dawki, odwracalny wpływ na nerki. Wyniki badań dotyczących możliwości występowania działań ototoksycznych u świń morskich wskazują, że możliwe jest pogorszenie czynności ślimaka i układu przedsionkowego mimo braku uszkodzeń morfologicznych.

Podskórne podawanie teikoplaniny w dawce maksymalnie 40 mg / kg / dobę u szczurów nie wpłynęło niekorzystnie na płodność u osobników żeńskich ani męskich. W badaniach rozwoju zarodka i płodu nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów po podaniu podskórnym dawek dochodzących do 200 mg / kg / dobę ani u królików po podaniu domięśniowym dawek

dochodzących do 15 mg / kg / dobę. U szczurów odnotowano natomiast zwiększenie częstości występowania przypadków urodzenia martwych płodów po podaniu dawek 100 mg / kg, dobę i wyższych oraz zwiększenie śmiertelności noworodków po podaniu dawek 200 mg / kg / dobę. Działań tych nie zgłaszano w przypadku dawek 50 mg / kg / dobę. W badaniu dotyczącym okresu okołoporodowego i poporodowego u szczurów nie wykazano wpływu na płodność zwierząt z pokolenia F1 ani na przeżycie i rozwój zwierząt z pokolenia F2 po podaniu podskórnym dawek dochodzących do 40 mg / kg / dobę.

Nie stwierdzono żadnego potencjału wywoływania immunogenności (u myszy, świnek morskich ani królików), genotoksyczności ani miejscowego działania drażniącego teikoplaniny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek 0,1 N (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Teikoplanina i aminoglikozydy są niezgodne w razie bezpośredniego zmieszania i nie wolno ich mieszać przed wstrzyknięciem.

Jeśli teikoplanina stosowana jest w leczeniu skojarzonym z innymi antybiotykami, preparat należy podawać oddzielnie.

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub roztworu doustnego:

3 lata

Okres trwałości gotowego roztworu:

Chemiczna i fizyczna stabilność użytkowa przygotowanego zgodnie z zaleceniami roztworu została wykazana w ciągu 24 godzin w temperaturze 2 – 8 °C.

Okres trwałości gotowego, dodatkowo rozcieńczonego roztworu:

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową roztworu przygotowanego zgodnie z zaleceniami wykazano przez 24 godziny w temperaturze 2 – 8 °C oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 2 – 8 °C po dodatkowym rozcieńczeniu do końcowego stężenia między 4 mg/mL a 20 mg/mL.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda otwierania/rozpuszczania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

W razie niezuzycia go od razu za czas zużycia i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek i rozpuszczalnik w opakowaniu do sprzedaży:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie podstawowe:

Teikoplanina 200 mg pakowana jest w fiolki szklane typu I o pojemności użytkowej 10 mL, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) z aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem typu „flip-off” z tworzywa sztucznego.

Teikoplanina 400 mg pakowana jest w fiolki szklane typu I o pojemności użytkowej 22 mL, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) z aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem typu „flip-off” z tworzywa sztucznego.

Woda do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) pakowana jest w przezroczyste ampułki szklane typu I o pojemności znamionowej > 5 mL lub ampułki polipropylenowe o pojemności znamionowej ≥ 3 mL z zamknięciem typu „twist-off”.

Wielkości opakowań:

Teikoplanina BRADEX, 200 mg:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 200 mg teikoplaniny + 1 ampulkę zawierającą 3 mL rozpuszczalnika.

Pudełko tekturowe zawierające 10 fiolek z 200 mg teikoplaniny + 10 ampulek zawierających po 3 mL rozpuszczalnika.

Teikoplanina BRADEX, 400 mg:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 400 mg teikoplaniny + 1 ampulkę zawierającą 3 mL rozpuszczalnika

Pudełko tekturowe zawierające 10 fiolek z 400 mg teikoplaniny + 10 ampulek zawierających po 3 mL rozpuszczalnika.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do użytku jednorazowego. Usunąć cały nieużyty roztwór.

Przygotowanie/rozcieńczenie roztworu należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową roztworu pod względem obecności cząstek stałych i przebarwień. Roztwór wolno stosować wyłącznie, jeśli jest on bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.

Przygotowanie roztworu z proszku:

- Do fiolki z proszkiem powoli wstrzyknąć 3,0 mL dołączonego rozpuszczalnika.
- Fiolkę delikatnie obracać w dłoniach do całkowitego rozpuszczenia proszku. Jeśli roztwór się spieni, odstawić go na mniej więcej 15 minut. Należy stosować tylko przejrzyste, żółtawe roztwory.

Nominalna zawartość teikoplaniny w fiolce	200 mg	400 mg
Pojemność fiolki z proszkiem	10 mL	22 mL
Objętość, którą można pobrać z ampułki z rozpuszczalnikiem w celu przygotowania roztworu	3 mL	3 mL
Objętość zawierająca nominalną dawkę teikoplaniny (pobraną strzykawką 5 ml z igłą 23 G)	3,0 mL	3,0 mL

pH: 7,2 – 7,8

Osmolalność: 264 – 275 mOsm / kg (dawka 200 mg) i 285 – 305 mOsm / kg (dawka 400 mg)

Dlatego też gotowe roztwory są izotoniczne i nie wymagają dalszego rozcieńczania przed podaniem.

Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu proszku można od razu wstrzykiwać lub dalej rozcieńczać albo podać doustnie.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu przed wlewem:

Teikoplaninę 200 mg i 400 mg można podawać w następujących roztworach infuzyjnych o stężeniu końcowym od 4 mg / mL do 20 mg / mL:

- Roztwór chlorku sodu 9 mg / mL (0,9 %) do wlewu
- Roztwór dekstrozy 50 mg / mL (5 %) do wlewu
- Roztwór Ringera z mleczanami
- Roztwór chlorku sodu 1,8 mg / mL (0,18 %) i dekstrozy 40 mg / mL (4 %) do wlewu
- Roztwór do dializy otrzewnowej zawierający dekstrozę w stężeniu 13,6 mg / mL (1,36 %).
- Roztwór do dializy otrzewnowej zawierający dekstrozę w stężeniu 38,6 mg / mL (3,86 %).
- Roztwór Ringera
- Roztwór dekstrozy 100 mg / mL (10 %)
- Roztwór chlorku sodu 4,5 mg / mL (0,45 %) i dekstrozy 50 mg / mL (5 %)

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny:
BRADEX S.A.,
Asklipiou 27
14568 Kryoneri, Attiki
Grecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teikoplanina BRADEX, 200 mg: 27203
Teikoplanina BRADEX, 400 mg: 27204

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022.07.20
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-03-10