

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teicoplanin AptaPharma, 200 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Teicoplanin AptaPharma, 400 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg teikoplaniny, co odpowiada nie mniej niż 200 000 j.m.

Po rekonstytucji roztwór będzie zawierać 200 mg teikoplaniny w 3,0 mL.

Każda fiolka zawiera 400 mg teikoplaniny, co odpowiada nie mniej niż 400 000 j.m.

Po rekonstytucji roztwór będzie zawierać 400 mg teikoplaniny w 3,0 mL.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każda fiolka z produktem Teicoplanin AptaPharma, 200 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 10 mg sodu.

Każda fiolka z produktem Teicoplanin AptaPharma, 400 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 10 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji: gąbczasty liofilizowany proszek barwy białej lub kości słoniowej.

Rozpuszczalnik: klarowna, bezbarwna ciecz.

Teicoplanin AptaPharma 200 mg po rekonstytucji: lekko brązowawy, opalizujący roztwór.

Teicoplanin AptaPharma 400 mg po rekonstytucji: brązowawy, opalizujący roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- 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 (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD),
- bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z powyższych wskazań.

Teicoplanin AptaPharma jest również wskazany jako alternatywne leczenie doustne w bieguncie i zapaleniu 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 i takich czynników, jak wiek pacjenta i czynność nerek.

Pomiar stężeń produktu leczniczego w surowicy

Stężenia teikoplaniny 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 skuteczne stężenie teikoplaniny wynosi co najmniej 10 mg/L, jeśli pomiar wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. High Performance Liquid Chromatography, HPLC) lub co najmniej 15 mg/L, jeśli zastosowano metodę immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (ang. Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA);
- w zapaleniu wsierdza i innych ciężkich zakażeniach, minimalne skuteczne stężenie teikoplaniny to 15-30 mg/L podczas pomiarów metodą HPLC lub 30-40 mg/L, jeśli mierzono metodą FPIA.

Aby zapewnić stabilność tych stężeń podczas leczenia podtrzymującego, kontrolę minimalnych stężeń teikoplaniny w osoczu można oznaczać co najmniej raz w tygodniu.

Dorośli pacjenci i pacjenci w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek

Wskazania do stosowania	Dawka nasycająca		Dawka podtrzymująca	
	Schemat podawania dawki nasycającej	Docelowe stężenie minimalne w dniach 3-5	Dawka podtrzymująca	Docelowe stężenie minimalne w leczeniu podtrzymującym
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich - Zapalenie płuc - Powikłane zakażenia dróg moczowych	6 mg/kg masy ciała podawane dożylnie lub domięśniowo 3 razy, co 12 godzin	>15 mg/L ¹	6 mg/kg masy ciała podawane dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>15 mg/L ¹ raz na tydzień
- Zakażenia kości i stawów	12 mg/kg masy ciała podawane dożylnie 3 do 5 razy, co 12 godzin	>20 mg/L ¹	12 mg/kg masy ciała podawane dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>20 mg/L ¹
- Infekcyjne zapalenie wsierdza	12 mg/kg masy ciała podawane dożylnie 3 do 5 razy, co 12 godzin	30-40 mg/L ¹	12 mg/kg masy ciała podawane dożylnie lub domięśniowo raz na dobę	>30 mg/L ¹

¹ Oznaczane metodą FPIA

W każdym przypadku dawkę należy dostosować do masy ciała, niezależnie od masy ciała pacjenta.

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. Leczenia nie należy prowadzić dłużej niż 4 miesiące.

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 stwierdzono, że jest wrażliwy lub istnieje duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen (patogeny) 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

Modyfikacja dawki nie jest konieczna, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej).

Pacjenci dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna aż do czwartego dnia leczenia. Po tym czasie należy dostosować dawkę tak, by utrzymać minimalne skuteczne stężenie produktu leczniczego w surowicy, wynoszące co najmniej 10 mg/L mierzone metodą HPLC (ang. High-Performance Liquid Chromatography) lub co najmniej 15 mg/L mierzone metodą FPIA (ang. Fluorescence Polarization Immunoassay).

Po czwartym dniu leczenia:

- w lekkiej i umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 30-80 mL/min): dawkę podtrzymującą 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: dawkę należy zmniejszyć do jednej trzeciej zwykle stosowanej dawki, podając jednostkową dawkę początkową co trzeci dzień lub jedną trzecią tej dawki raz na dobę.

Teikoplanina nie jest usuwana podczas hemodializy.

Pacjenci poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 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 drugiego worka, a następnie w trzecim tygodniu 20 mg/L do worka pozostawianego na noc.

Dzieci i młodzież

U młodzieży w wieku powyżej 12 lat zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak u dorosłych.

Noworodki i niemowlęta w wieku do 2 miesięcy:

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

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

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

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

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

Sposób podawania

Teikoplaninę należy podawać dożylnie lub domięśniowo. Wstrzyknięcie dożylne można podać w postaci bolusa trwającego od 3 do 5 minut lub w trwającej 30 minut infuzji dożylnej.

U noworodków należy podawać wyłącznie w infuzji dożylnej.

W przypadku biegunki i zapalenia jelita grubego związanych z zakażeniem *Clostridium difficile* należy stosować podanie doustne.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania 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

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

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

Niemniej jednak, stwierdzone w wywiadzie wystąpienie „zespołu czerwonego człowieka” (ang. „red man syndrome”) po podaniu wankomycyny nie jest przeciwwskazaniem do stosowania teikoplaniny.

Reakcje związane z infuzją

Rzadko (nawet podczas podania pierwszej dawki) obserwowano zespół czerwonego człowieka (zespół objawów, do których należą: świąd, pokrzywka, rumień, obrzęk naczynioruchowy, tachykardia, niedociśnienie i 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 skórne

Podczas stosowania teikoplaniny opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania teikoplaniny zgłaszano również występowanie ostrej uogólnionej osutki kropkowej (ang. acute generalized exanthematosus pustulosis, AGEP) (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych (np. postępującej wysypce skórnej, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych lub wysypce kropkowej lub innych objawach nadwrażliwości skóry) oraz należy go ściśle monitorować. Jeśli pojawią się przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące ciężkie reakcje skórne, należy odstawić teikoplaninę i rozważyć alternatywne leczenie.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

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 stwierdzono, że jest wrażliwy lub istnieje duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen (patogeny) będzie wrażliwy na leczenie teikoplaniną.

W racjonalnym stosowaniu teikoplaniny należy wziąć pod uwagę 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, dla których standardowe działanie przeciwbakteryjne jest uważane za nieodpowiednie.

Małopłytkowość

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

Nefrotoksyczność

U pacjentów leczonych teikoplaniną notowano nefrotoksyczność i niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). 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. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna i cisplatyna) należy dokładnie kontrolować, w tym oraz wykonywać badanie słuchu (patrz „Ototoksyczność” poniżej).

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę teikoplaniny należy zmodyfikować, ponieważ teikoplanina jest wydalana głównie przez nerki (patrz punkt 4.2).

Ototoksyczność

Podobnie jak w przypadku innych glikopeptydów, u pacjentów leczonych teikoplaniną notowano ototoksyczność (głuchota i szumy uszne) (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których w trakcie leczenia teikoplaniną rozwinęły się objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń słuchu lub uszkodzenia ucha wewnętrznego, należy dokładnie badać i kontrolować, zwłaszcza podczas 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 (lub) 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. W takim przypadku zaleca się regularne badania hematologiczne, badania czynności wątroby i nerek.

Nadkażenie

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

Teicoplanin Aptapharma 200 mg i 400 mg:

Produkt leczniczy zawiera 10 mg (0,43 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji.

Roztwory teikoplaniny i aminoglikozydów wykazują niezgodności i zabronione jest ich mieszanie przed wstrzyknięciem, jednak oba roztwory wykazują zgodność w płynie dializacyjnym i można je podawać razem podczas leczenia zapalenia otrzewnej związanego z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową.

Teikoplaninę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) nefrotoksycznym i (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 już 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 była zwiększona liczba poronień i śmiertelność noworodków. 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. Brak danych dotyczących przenikania teikoplaniny do mleka zwierzęcego. 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 dowodów zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teicoplanin AptaPharma 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 objawy 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 częstotnością większą niż w grupie placebo i u więcej niż 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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), 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), szумы 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)		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wzrost stężenia 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 (drżenie)

Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności aminotransferaz (przemijające zaburzenia aktywności aminotransferaz), wzrost stężenia fosfatazy zasadowe (przemijające zaburzenia 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

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

Opisywano przypadki przypadkowego podania zwiększonych dawek u dzieci i młodzieży.

Zgłoszono jeden przypadek pobudzenia u 29-dniowego niemowlęcia, 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: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01XA02

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 na opisanych niżej 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 polega na nadprodukcji prekursorów murein, do których dołączana jest teikoplanina.

Pomiędzy teikoplaniną i glikopeptydem - wankomycyną może wystąpić oporność krzyżowa. Niektóre oporne na wankomycynę enterokoki są wrażliwe na teikoplaninę (fenotyp Van-B).

Wartości progowe w badaniach wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) według Europejskiej Komisji Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), wersja 11.0 z 01.01.2021 r.:

Mikroorganizm	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gronkowce koagulazo-ujemne	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G ^a	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Paciorkowce grupy viridans ^a	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Wartości progowe PK/PD (niezwiązane z gatunkiem)	IE	IE

^a Szczepy niewrażliwe występują rzadko bądź jeszcze ich nie zgłoszono. Należy potwierdzić wyniki identyfikacji i badania wrażliwości przeciwbakteryjnej takich szczepów oraz przesłać szczep do laboratorium referencyjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

Wrażliwość

Dla 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. Gdy lokalne występowanie oporności kwestionuje celowość zastosowania leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń, w razie konieczności, należy skonsultować się ze specjalistą.

Gatunki zwykle wrażliwe Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Corynebacterium jeikeium</i>^a <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (w tym szczepy metycylinooporne) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>^a (Paciorkowce należące do grup C i G) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Paciorkowce grupy <i>viridans</i>^{a b} Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Clostridium difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus spp.</i>^a
Gatunki, wśród których może wystąpić oporność nabyta Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
Gatunki o oporności naturalnej Wszystkie bakterie Gram-ujemne Inne bakterie <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

^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, lecz tylko w kale (około 45% podanej dawki), w postaci niezmienionego 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}) waha się w zakresie od 0,7 do 1,4 L/kg. Najwyższe wartości V_{ss} są obserwowane 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 a 0,5. Teikoplanina nie przenika łatwo do płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. cerebrospinal fluid, CSF).

Metabolizm

Teikoplanina w postaci niezmienionej 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 niezmienionej 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. wskazujący, 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*

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

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku farmakokinetyka teikoplaniny nie jest zmieniona, chyba że występują zaburzenia czynności nerek.

- *Dzieci i młodzież*

W porównaniu do pacjentów dorosłych 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 jest możliwe wystąpienie lekkich zaburzeń czynności ślimaka i przedsionka przy braku uszkodzenia morfologicznego.

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. Okołoporodowe i poporodowe badanie na szczurach nie wykazało 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 lub królików), nie powoduje genotoksyczności ani miejscowego działania drażniącego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

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, preparaty muszą być podawane oddzielnie.

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności proszku w opakowaniach do sprzedaży:

3 lata

Okres ważności roztworu po rekonstytucji:

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

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty 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.

Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu:

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

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty 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.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek w opakowaniach do sprzedaży:

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania dotyczących temperatury.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie:

Liofilizowany produkt leczniczy jest pakowany w:

Teicoplanin AptaPharma, 200 mg

Fiolka o pojemności 10 mL ze szkła typu I zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i niebieskim uszczelnieniem typu flip-off składającym się z aluminiowego wieczka i polipropylenowego krążka (dysku z PP).

Dołączony rozpuszczalnik to woda do wstrzykiwań o objętości 3,2 mL zapakowana w ampułce z bezbarwnego szkła typu I.

Teicoplanin AptaPharma, 400 mg

Fiolka o pojemności 20 mL ze szkła typu I zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i czerwonym uszczelnieniem typu flip-off składającym się z aluminiowego wieczka i polipropylenowego krążka (dysku z PP).

Dołączony rozpuszczalnik to woda do wstrzykiwań o objętości 3,2 mL zapakowana w ampułce z bezbarwnego szkła typu I.

Wielkości opakowań:

- 1 fiolka z proszkiem + 1 ampłka z rozpuszczalnikiem w pudełku tekturowym.
- 10 x (1 fiolka z proszkiem + 1 ampłka z rozpuszczalnikiem) w pudełku tekturowym.

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 wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu:

- Do fiolki z proszkiem powoli wstrzyknąć całą zawartość dołączonego rozpuszczalnika.
- Fiolkę obracać delikatnie w dłoniach, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Jeśli roztwór się spieni, należy odstawić go na około 15 minut. Należy stosować tylko klarowne i brązowe roztwory.

Tak sporządzony roztwór zawiera 200 mg teikoplaniny w 3,0 mL lub 400 mg w 3,0 mL.

Otrzymany roztwór jest izotoniczny z osoczem i ma pH 7,2-7,8.

Nominalna zawartość teikoplaniny na fiolkę	200 mg	400 mg
Pojemność fiolki z proszkiem	10 mL	20 mL
Objętość rozpuszczalnika do pobrania z ampułki w celu rozpuszczenia proszku	3,14 mL	3,14 mL

Objętość, w której zawarta jest nominalna dawka teicoplaniny (pobrana 5mL 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:

Teicoplanin AptaPharma można podawać w następujących roztworach do infuzji:

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teicoplanin AptaPharma 200 mg:
Teicoplanin AptaPharma 400 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO