

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Teicopix, 200 mg

Każda fiolka z proszkiem zawiera 200 mg teikoplaniny (*Teicoplaninum*) w ilości odpowiadającej nie mniej niż 200 000 j.m.

3 mL roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu proszku zawierają 200 mg teikoplaniny.

Każda fiolka zawiera 9,45 mg sodu.

Teicopix, 400 mg

Każda fiolka z proszkiem zawiera 400 mg teikoplaniny (*Teicoplaninum*) w ilości odpowiadającej nie mniej niż 400 000 j.m.

3 mL roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu proszku zawierają 400 mg teikoplaniny.

Każda fiolka zawiera 9,45 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do sporządzania roztworu doustnego
Biały lub jasnożółty proszek.

Rozpuszczalnik

Przejrzysty płyn niezawierający stałych cząstek.

Roztwór uzyskany po rozpuszczeniu proszku jest izotoniczny z osoczem i ma pH 7,2-7,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie teikoplaniny jest wskazane w pozajelitowym leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci od urodzenia (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
- zakaźne zapalenie wsierdzia
- zapalenie otrzewnej u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)

- bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z powyższych zakażeń.

Teikoplanina jest również wskazana 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 ciężkości zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta, a także czynników takich, jak wiek pacjenta i czynność nerek.

Pomiar stężenia leku w surowicy

Należy kontrolować stężenie teikoplaniny w surowicy w stanie stacjonarnym po zakończeniu podawania dawki nasycającej w celu potwierdzenia, że została osiągnięta minimalna jego wartość skuteczna:

- minimalne skuteczne stężenia teikoplaniny w większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi 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);
- minimalne skuteczne stężenia teikoplaniny w zapaleniu wsierdza i innych ciężkich zakażeniach wynosi 15-30 mg/L dla pomiarów metodą HPLC lub 30-40 mg/L dla pomiarów metodą FPIA.

Podczas leczenia podtrzymującego kontrolę minimalnego stężenia teikoplaniny w surowicy można wykonywać co najmniej raz na tydzień, w celu upewnienia się, że jest ono 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 trakcie leczenia podtrzymującego
- Powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej - 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 raz na dobę dożylnie lub domięśniowo	>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 raz na dobę dożylnie lub domięśniowo	>20 mg/L ¹
- Zakaźne zapalenie wsierdza	12 mg/kg masy ciała podawane	30-40 mg/L ¹	12 mg/kg masy ciała raz	>30 mg/L ¹

	dożylnie 3 do 5 razy co 12 godzin		na dobę dożylnie lub domięśniowo	
--	--------------------------------------	--	--	--

¹ zmierzone metodą FPIA

Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, niezależnie od jej wartości.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia należy określić na podstawie odpowiedzi klinicznej. W zakaźnym zapaleniu wsierdza co najmniej 21-dniowy czas leczenia uznaje się zwykle za odpowiedni. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 miesiące.

Leczenie skojarzone

Teikoplanina ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie). Nie jest ona odpowiednia do monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już określony i znana jest jego wrażliwość lub podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobne patogeny będą wrażliwe na leczenie teikoplaniną.

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna aż do czwartego dnia leczenia, w którym dawkowanie należy dostosować w celu utrzymania minimalnego stężenia w surowicy, wynoszącego co najmniej 10 mg/L (przy oznaczeniu metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, HPLC) lub co najmniej 15 mg/L (przy oznaczeniu metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym, FPIA).

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 dawki raz na dobę;
- w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) i u pacjentów poddawanych hemodializie: dawkę należy zmniejszyć do 1/3 zwykle stosowanej dawki, podając jednostkową dawkę początkową co trzeci dzień lub podając 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 dla dorosłych i dla dzieci w wieku powyżej 12 lat są takie same.

Noworodki i niemowlęta w wieku do 2 miesięcy

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

Pojedyncza dawka 8 mg/kg masy ciała podawana 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 3 razy co 12 godzin.

Dawka podtrzymująca

Pojedyncza dawka 6 do 10 mg/kg masy ciała podawana dożylnie raz na dobę.

Sposób podawania

Teikoplaninę należy podawać dożylnie, domięśniowo lub doustnie. Dożylnie można podawać roztwór we wstrzyknięciu trwającym od 3 do 5 minut lub w 30-minutowej infuzji.

U noworodków lek należy stosować tylko w infuzji.

W przypadku biegunki i zapalenia jelita grubego związanego z zakażeniem *Clostridium difficile* produkt leczniczy należy podawać doustnie.

Instrukcja rozpuszczania proszku i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (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.

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 ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej, w tym wstrząsu anafilaktycznego zakończonych zgonem.

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 podawania pierwszej dawki) obserwowano „zespół czerwonego człowieka” (zespół objawów, do których należą: świąd, pokrzywka, rumień, obrzęk naczynioruchowy, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, duszność).

Zatrzymanie lub spowolnienie infuzji może przerwać rozwój tych reakcji. Reakcje związane z infuzją można ograniczyć, podając dawkę dobową nie we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*), ale w 30-minutowej infuzji.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Po zastosowaniu teikoplaniny opisywano ciężkie reakcje skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.8). Zgłaszano również przypadki wystąpienia ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) po zastosowaniu teikoplaniny (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania produktu leczniczego pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych (np. postępująca wysypka często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych

lub wysypka krostkowa lub jakikolwiek inny objaw nadwrażliwości skóry) i poddawać ścisłej obserwacji. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące ciężkie reakcje skórne, leczenie teikoplaniną należy przerwać i rozważyć alternatywne leczenie.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Teikoplanina ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie). Nie jest ona odpowiednia do monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już określony i znana jest jego wrażliwość lub podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobne patogeny będą wrażliwe na leczenie teikoplaniną.

W racjonalnym stosowaniu teikoplaniny należy wziąć pod uwagę spektrum działania przeciwbakteryjnego, profil bezpieczeństwa i przydatność standardowego leczenia przeciwbakteryjnego u danego pacjenta. Na tej podstawie można się spodziewać, że w większości przypadków teikoplaniną będzie można stosować w leczeniu ciężkich zakażeń u pacjentów, u których standardowe postępowanie przeciwbakteryjne uważa się za nieodpowiednie.

Małopłytkowość

Podczas stosowania teikoplaniny notowano występowanie małopłytkowości. W czasie leczenia zaleca się wykonywanie okresowo badań hematologicznych, w tym pełnej morfologii krwi.

Nefrotoksyczność

Zgłaszano nefrotoksyczność i niewydolność nerek u pacjentów leczonych teikoplaniną (patrz punkt 4.8). Pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów otrzymujących duże dawki nasycające teikoplaniny oraz otrzymujących teikoplaninę w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna i cisplatyna) należy dokładnie kontrolować, a także powinni mieć wykonane badania słuchu. Patrz "Ototoksyczność" poniżej.

Teikoplanina jest wydalana głównie przez nerki, dlatego jej dawkę należy zmodyfikować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Ototoksyczność

Tak 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 wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy 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, neurotoksycznym i (lub) ototoksycznym (np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy) należy poddawać dokładnej kontroli i w razie pogorszenia 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 - zaleca się u nich regularne badania hematologiczne, badania czynności wątroby i nerek.

Nadkażenie

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie teikoplaniny, zwłaszcza długotrwałe, może spowodować dodatkowy rozwój niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli nadkażenie wystąpi w czasie leczenia, należy zastosować odpowiednie środki.

Teicopix, 200 mg, 400 mg

Ten produkt leczniczy zawiera 9,45 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,47% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji.

Roztwory teikoplaniny i aminoglikozydów wykazują niezgodności i nie wolno ich mieszać przed wstrzyknięciem, ale 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 podawaną kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym, neurotoksycznym i (lub) ototoksycznym. Należą do nich np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy („Nefrotoksyczność” i „Ototoksyczność” - patrz punkt 4.4).

Nie dowiedziono jednak synergicznej toksyczności podczas stosowania w skojarzeniu z teikoplaniną.

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania teikoplaniny u kobiet w ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ dużych dawek na reprodukcję (patrz punkt 5.3): u szczurów była to 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. 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 dla matki z leczenia teikoplaniną.

Płodność

Badania dotyczące reprodukcji u zwierząt nie wykazały zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Teikoplanina ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy i ból głowy, które mogą zaburzać zdolność wykonywania tych czynności. Pacjenci, u których wystąpią te 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 po podaniu 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 zarażenia pasożytnicze			Ropień		Nadkażenie (nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia małopłytkowość, eozynofilia			Agranulocytoza, neutropenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja anafilaktyczna (anafilaksja) (patrz punkt 4.4)			Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy			Napady drgawek
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	Wysypka, rumień,		Zespół czerwonego		Toksyczne martwice

podskórnej	świąd		człowieka (tj. zaczerwie- nienie górnej części ciała) (patrz punkt 4.4)		oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa rumień wieloposta- ciowy, obrzęk naczynioru- chowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			Niewydolność nerek (w tym ostra niewydol- ność 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 aminotrans- feraz (przemijają- ce), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (przemijają- ce),			

Opis wybranych działań niepożądanych

*Na podstawie doniesień literaturowych szacowana częstość występowania nefrotoksyczności u pacjentów otrzymujących małą dawkę nasycającą wynoszącą średnio 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą średnio 6 mg/kg mc. raz na dobę, wynosi około 2%. W obserwacyjnym badaniu bezpieczeństwa przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, do którego włączono 300 pacjentów o średniej wieku 63 lata (leczonych z powodu zakażenia kości i stawów, zapalenia wsierdza lub innych ciężkich zakażeń), którzy otrzymywali schemat dużej dawki nasycającej 12 mg/kg dwa razy na dobę (mediana 5 dawek nasycających), a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, zaobserwowana częstość potwierdzonej nefrotoksyczności wynosiła 11,0% (95% CI = [7,4%; 15,5%]) w ciągu pierwszych 10 dni. Skumulowana częstość występowania nefrotoksyczności od początku leczenia do 60 dni po podaniu ostatniej dawki wynosiła 20,6% (95% CI = [16,0%; 25,8%]). U pacjentów otrzymujących więcej niż 5 dużych dawek nasycających 12 mg/kg dwa razy na dobę, a następnie dawkę podtrzymującą 12 mg/kg raz na dobę, obserwowany skumulowany wskaźnik nefrotoksyczności od początku leczenia do 60 dni po podaniu ostatniej dawki wynosił 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 omyłkowego zastosowania nadmiernych dawek u dzieci i młodzieży. W jednym przypadku wystąpiło pobudzenie u 29-dniowego noworodka, któremu podano dożylnie dawkę 400 mg (95 mg/kg mc.).

Postępowanie

Przedawkowanie teikoplaniny leczy się objawowo. Teikoplaniny nie można usunąć metodą hemodializy, a jedynie powoli podczas dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01XA02

Mechanizm działania

Teikoplanina hamuje wzrost wrażliwych bakterii poprzez działanie na biosyntezę ściany komórkowej w miejscu odmiennym niż działanie antybiotyków beta-laktamowych. Synteza peptydoglikanu jest blokowana przez specyficzne wiązanie reszt D-alanylo-D-alaninowych.

Mechanizm oporności

Oporność na teikoplaninę może być oparta na opisanych niżej mechanizmach.

- Zmiana miejsca docelowego. Ta forma oporności występuje szczególnie u *Enterococcus faecium*. Modyfikacja polega na wymianie końcowej D-alanylo-D-alaniny łańcucha aminokwasowego w prekursorze mureiny na D-Ala-D-mleczan, co zmniejsza powinowactwo do wankomycyny. Odpowiedzialnymi enzymami są nowosyntetyzowane D-dehydrogenaza mleczanowa lub ligaza.
- Zmniejszona wrażliwość lub oporność gronkowców na teikoplaninę, polegająca na nadprodukcji prekursorów mureiny, do których dołączana jest teikoplanina.

Pomiędzy teikoplaniną i glikoproteiną wankomycyny może wystąpić oporność krzyżowa.

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

Badanie wrażliwości na stężenia graniczne

W poniższej tabeli przedstawiono graniczne wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) według Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), wersja 10.0 z 1 stycznia 2020 r.

Drobnoustrój	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 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

^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.

^b Izolaty niewrażliwe są rzadkie lub nie zostały jeszcze zgłoszone. Należy potwierdzić wyniki identyfikacji i badania wrażliwości na leki przeciwbakteryjne dla każdego takiego izolatu oraz przesłać izolat do laboratorium referencyjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie przeciwbakteryjne teikoplaniny zależy zasadniczo od czasu, w którym stężenie substancji jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) dla danego patogenu.

Wrażliwość

U poszczególnych gatunków występowanie oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego i 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 grupy C i G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Paciorkowce zieleniące ^{a, b}
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Clostridium difficile</i> ^a
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^a
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
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 konkretnych gatunków paciorkowców.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Teikoplaninę podaje się pozajelitowo (dożylnie lub domięśniowo). Biodostępność teikoplaniny po podaniu domięśniowym jest (w porównaniu z podaniem dożylnym) prawie całkowita (90%). Po sześciu codziennych podaniach domięśniowych 200 mg, średnie (OS) 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 stężenia minimalne C_{trough} są zwykle powyżej 10 mg/L. Po trzykrotnym dożylnym podaniu co 12 godzin dawki nasycającej 12 mg/kg mc., średnie wartości C_{max} i C_{trough} 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_{trough} wynoszą odpowiednio około 70 mg/L i 15 mg/L. Po podawaniu dawki podtrzymującej 12 mg/kg mc. raz na dobę wartości C_{trough} wynoszą od 18 do 30 mg/L.

Teikoplanina podawana doustnie nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. U zdrowych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki 250 mg lub 500 mg teikoplaniny nie wykrywa się w surowicy ani w moczu, lecz tylko w kale (około 45% podanej dawki), w postaci niezmienionej substancji.

Dystrybucja

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

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) mieści się w zakresie od 0,7 do 1,4 mL/kg mc. Największe 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 płęcherzy, mazi stawowej i płynie otrzewnowym stosunek tkanki/surowica wynosi od 0,5 do 1.

Eliminacja teikoplaniny z płynu otrzewnowego i z surowicy zachodzi z tą samą szybkością. W płynie opłucnowym i podskórnej tkance tłuszczowej stosunek tkanki/surowica zawiera się między 0,2 i 0,5. Teikoplanina nie przenika łatwo do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

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

Wydalenie

Teikoplanina w postaci niezmienionej jest wydalana głównie w moczu (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 klirens całkowity wynoszący od 10 do 14 mL/h/kg mc. i klirens nerkowy w zakresie od 8 do 12 mL/h/kg mc., co wskazuje, że wydalana jest głównie 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 klirens nerkowy 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 w wieku średnio 8 lat) i krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji (noworodki 40 godzin; dzieci w wieku 8 lat 58 godzin).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podawaniu pozajelitowym szczurom i psom obserwowano zależny od dawki i przemijający wpływ na nerki. Badania oceniające działanie ototoksyczne u świnki morskiej wskazują, że mogą wystąpić lekkie zaburzenia czynności ślimaka i przedsionka bez uszkodzenia struktury.

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 szczurom teikoplaniny w dawce do 200 mg/kg mc./dobę i po domięśniowym podaniu królikom w dawce do 15 mg/kg mc./dobę. Jednak u szczurów odnotowano zwiększenie częstości poronień po dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych oraz śmiertelność noworodków po dawkach 200 mg/kg mc./dobę. Działania tego nie zaobserwowano po podaniu dawki 50 mg/kg mc./dobę.

Około- i pourodzeniowe badanie na szczurach nie wykazało, aby podskórne podanie teikoplaniny w dawce do 40 mg/kg mc./dobę wpływało na płodność pokolenia F1 lub na przeżycie i rozwój pokolenia F2.

Teikoplanina nie ma właściwości antygenowych (u myszy, świnek morskich lub królików), genotoksycznych ani miejscowo drażniących.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (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, produkty lecznicze należy podawać 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

2 lata

Okres ważności roztworu uzyskanego po rozpuszczeniu proszku i 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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Nie przechowywać w strzykawce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania

Liofilizowany produkt leczniczy jest zapakowany w:

- fiolkę z bezbarwnego szkła typu I o pojemności użytkowej 10 mL dla zawartości 200 mg, zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i zieloną plastikową nakładką typu flip-off w tekturowym pudełku;
- fiolkę z bezbarwnego szkła typu I o pojemności użytkowej 22 mL dla zawartości 400 mg, zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i niebieską plastikową nakładką typu flip-off w tekturowym pudełku.

Woda do wstrzykiwań jest pakowana w ampułki z bezbarwnego szkła typu I objętości 3,0 mL dla mocy 200 mg i 400 mg.

Wielkości opakowań

- 1 fiołka z proszkiem + 1 ampułka z rozpuszczalnikiem
- 5 fiołek z proszkiem + 5 ampułek z rozpuszczalnikiem

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

Tak sporządzony roztwór zawiera 100 mg teikoplaniny w 1,5 mL, 200 mg 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 w fiołce		200 mg	400 mg
Pojemność fiołki z proszkiem		10 mL	22 mL
Objętość rozpuszczalnika do pobrania z ampułki w celu rozpuszczenia proszku		3,2 mL	3,2 mL
Objętość, w której zawarta jest nominalna dawka teikoplaniny (pobrana strzykawką 5 mL z 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

Teicopix można podawać w następujących roztworach do infuzji:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór sodu chlorku
- roztwór Ringera
- roztwór Hartmanna
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 0,18% roztwór sodu chlorku z 4% roztworem glukozy
- roztwór do dializy otrzewnowej zawierający 1,36% lub 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teicopix, 200 mg Pozwolenie nr 22885
Teicopix, 400 mg Pozwolenie nr 22886

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.11.2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.10.2024 r.