

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

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

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: biała lub prawie biała jednorodna masa lub proszek.

Rozpuszczalnik: klarowny, bezbarwny płyn, praktycznie wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teicoplanin PHARMLINE jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i u dzieci (od urodzenia) w leczeniu pozajelitowym 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 jednym z powyższych wskazań.

Produkt leczniczy Teicoplanin PHARMLINE jest również wskazany jako alternatywne leczenie doustne biegunki i zapalenia jelita grubego, związanych z zakażeniem *Clostridioides 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 leku w surowicy

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

- w większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, minimalne skuteczne stężenia teikoplaniny wynoszą 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 stężenia 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 wykonywać co najmniej raz w tygodniu.

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek

Wskazania	Dawka nasycająca		Dawka podtrzymująca	
	Schemat podawania dawki nasycającej	Docelowe stężenia minimalne w dniach od 3 do 5	Dawka podtrzymująca	Docelowe stężenia minimalne w czasie leczenia podtrzymującego
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

¹Zmierzone za pomocą FPIA

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

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane z zakażeniem Clostridioides difficile

Zalecana dawka to 100 do 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).

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna aż do czwartego dnia leczenia, kiedy to dawkowanie należy dostosować w celu utrzymania minimalnego skutecznego stężenia w surowicy, wynoszącego co najmniej 10 mg/L mierzonego metodą HPLC (ang. High-Performance Liquid Chromatography) lub co najmniej 15 mg/L mierzonego 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 1/3 zwykle stosowanej dawki, podając jednostkową dawkę początkową co trzeci dzień lub 1/3 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 6 mg/kg masy ciała, w pierwszym tygodniu podaje się 20 mg/L do worka z roztworem do dializy, w drugim tygodniu 20 mg/L do co drugiego worka, a następnie - w trzecim tygodniu 20 mg/L do worka pozostawianego na noc.

Dzieci i młodzież

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

Noworodki i niemowlęta w wieku do 2 miesięcy

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

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

Dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 12 lat)

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

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

Sposób podawania

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

U noworodków należy stosować tylko metodę podawania w infuzji.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na teikoplaninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.

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, duszność). Zatrzymanie lub spowolnienie infuzji może spowodować ustąpienie tych reakcji. Reakcje związane z infuzją mogą być ograniczone, jeśli dawka dobową nie jest podawana we wstrzyknięciu, 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.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Teikoplanina ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie). Nie jest ona odpowiednia do stosowania w monoterapii niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen jest już określony i oznaczona jest jego wrażliwość lub istnieje duże podejrzenie, że najbardziej prawdopodobny patogen (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 postępowanie przeciwbakteryjne jest uważane za nieodpowiednie

Małopłytkowość

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

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, 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

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 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 ototoksycznym (np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy) należy dokładnie kontrolować i jeśli nastąpi pogorszenie słuchu, ocenić korzyści z zastosowania teikoplaniny.

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

Nadkażenie

Podobnie jak po zastosowaniu innych antybiotyków, stosowanie teikoplaniny, zwłaszcza długotrwałe, może spowodować nadmierne namnażanie się drobnoustrojów niewrażliwych. W razie wystąpienia nadkażenia w okresie leczenia, należy zastosować odpowiednie środki.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji.

Roztwory teikoplaniny i aminoglikozydów są niekompatybilne i nie mogą być mieszane ze sobą w celu wstrzyknięcia; są one jednak kompatybilne w płynie dializacyjnym i mogą być swobodnie stosowane w leczeniu zapalenia otrzewnej związanego z CAPD.

Teikoplaninę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu lub kolejno z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym i (lub) neurotoksycznym i (lub) ototoksycznym. Są to np. aminoglikozydy, kolistyna, amfoterycyna B, cyklosporyna, cisplatyna, furosemid i kwas etakrynowy

(patrz punkt 4.4 „Nefrotoksyczność” i „Ototoksyczność”). Jednakże 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 okresie 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. Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Dlatego teikoplaniny nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie można wykluczyć potencjalnego 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 albo przerwać karmienie piersią bądź czy kontynuować albo 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 dowodu zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia			Ropień		Nadkażenie (nad-

pasożytnicze					mierny 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, utrata słuchu (patrz punkt 4.4), szumy uszne, zaburzenia przedsionkowe			
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył			Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli			
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, nudności			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, rumień, świąd		Zespół czerwonego człowieka (tj. zaczerwienienie górnej części ciała) (patrz punkt 4.4).		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka kropkowa, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczyńioruchowy, złuszczone zapalenie skóry pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek) (patrz poniżej Opis wybranych działań niepożądanych)*
Zaburzenia ogólne i stany	Ból, gorączka				Ropień w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Leczenie przedawkowania teikoplaniny powinno być objawowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, inne środki przeciwbakteryjne, glikopeptydowe środki przeciwbakteryjne, 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 glikoproteiną wankomycyny może wystąpić oporność krzyżowa.

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

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla teikoplaniny i są wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Wrażliwość

Dla poszczególnych gatunków występowanie oporności może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz od czasu i 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.

Bakterie zwykle wrażliwe Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Corynebacterium jeikeium</i>^a <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (w tym szczepy metycylinoodporne) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>^a (Grupa C i G paciorkowców) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Paciorkowce grupy viridans^{a b} Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Clostridioides difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus</i> spp^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</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp.
^a Brak aktualnych danych dostępnych w czasie publikacji tabel. Podstawowa literatura, normy i zalecenia dotyczące leczenia zakładają wrażliwość. ^b Wspólne określenie dla niejednorodnej grupy gatunków paciorkowców. Stopień oporności może zmieniać się w zależności od gatunku paciorkowca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Po dożylnym podawaniu 3 do 5 razy co 12 godzin dawki nasycającej 6 mg/kg mc. (kg masy ciała), wartości C_{max} wynoszą od 60 do 70 mg/L, a C_{trough} są zwykle powyżej 10 mg/L. Po dożylnym podawaniu 3 razy co 12 godzin dawki nasycającej 12 mg/kg masy ciała, 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 masy ciała 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.

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 niezmienionej substancji czynnej.

Dystrybucja

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

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) mieści się w zakresie od 0,7 do 1,4 mL/kg mc. Najwyższe wartości V_{ss} 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 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 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 masy ciała 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

W populacji osób w podeszłym wieku farmakokinetyka teikoplaniny nie zmienia się, 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 analizę potencjału wywoływania ototoksyczności u świnki morskiej wskazują, że jest możliwe wystąpienie lekkich zaburzeń czynności ślimaka i przedsionka, jeśli nie ma morfologicznego uszkodzenia.

Podskórne podanie teikoplaniny w dawce do 40 mg/kg mc./dobę nie wpływało na płodność samców i samic szczura. W badaniach rozwoju zarodka i płodu nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych po podskórnym podaniu do 200 mg/kg mc./dobę u szczurów i domięśniowym do 15 mg/kg mc./dobę u królików. Jednakże 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 lub 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 wolno ich mieszać przed wstrzyknięciem. Jeśli teikoplanina jest podawana w terapii skojarzonej z innymi antybiotykami, produkty należy podawać oddzielnie.

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności proszku w opakowaniach do sprzedaży

3 lata

Okres ważności roztworu po rozpuszczeniu proszku

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on 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 rozcieńczonego roztworu

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on 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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła typu I ze sterylnym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji lub roztworu doustnego zawierająca 200 mg teikoplaniny, z korkiem z gumy bromobutyłowej i zamknięta aluminiowym uszczelnieniem z niebieskim polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Przezroczysta ampulka ze szkła typu I z pierścieniem ułatwiającym przełamanie, zawierająca 3 mL wody do wstrzykiwań.

Całość zamknięta jest w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

- 1 fiolka z proszkiem i 1 ampulka z rozpuszczalnikiem.
- 5 fiolek z proszkiem (1 tacka PVC/PET/PE zawierający 5 fiolek) oraz 5 ampulek z rozpuszczalnikiem (1 tacka z 5 ampulkami).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła typu I ze sterylnym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji lub roztworu doustnego zawierająca 400 mg teikoplaniny, z korkiem z gumy bromobutyłowej i zamknięta aluminiowym uszczelnieniem z białym polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Przezroczysta ampulka ze szkła typu I z pierścieniem ułatwiającym przełamywanie, zawierająca 3 mL wody do wstrzykiwań.

Całość zamknięta jest w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

- 1 fiolka z proszkiem i 1 ampulka z rozpuszczalnikiem.
- 5 fiolek z proszkiem (1 tacka PVC/PET/PE zawierający 5 fiolek) oraz 5 ampulek z rozpuszczalnikiem (1 tacka z 5 ampulkami).

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.

Przygotowanie zrekonstruowanego roztworu

Roztwór jest rekonstruowany przez dodanie 3 mL wody do wstrzykiwań z ampulki z rozpuszczalnikiem do fiołki z proszkiem. Woda jest powoli dodawana do fiołki, którą należy obracać do momentu rozpuszczenia całego proszku, aby uniknąć pienienia. W przypadku powstania piany należy odstawić roztwór na około 15 minut, aby piana zniknęła. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory. Kolor zrekonstruowanego roztworu jest żółtawy.

Nominalna zawartość teikoplaniny w fiolce	200 mg
Objętość fiolki z proszkiem	6 mL
Objętość zawierająca nominalną dawkę teikoplaniny (pobrana 5 mL strzykawką i igłą 23 G)	3 mL

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

Zrekonstruowany roztwór może być wstrzykiwany bezpośrednio lub opcjonalnie dalej rozcieńczany lub podawany doustnie.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu przed infuzją

Produkt leczniczy Teicoplanin PHARMLINE 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 glukozy

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmline Company Sp. z o. o.
ul. Juliana Ursyna Niemcewicza 17/11
02-306 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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