

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teicoplanină Aptapharma 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Teicoplanină Aptapharma 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține teicoplanină 200 mg, echivalent cu nu mai puțin de 200000 UI.
După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 200 mg în 3,0 ml.

Fiecare flacon conține teicoplanină 400 mg, echivalent cu nu mai puțin de 400000 UI.
După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 400 mg în 3,0 ml.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu

Fiecare flacon de Teicoplanină Aptapharma 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă perfuzabilă conține sodiu, aproximativ 10 mg.

Fiecare flacon de Teicoplanină Aptapharma 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu, aproximativ 10 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă: pulbere liofilizată spongioasă de culoare alb-sidefiiu.

Solvent: lichid limpede, incolor.

Teicoplanină 200 mg soluție reconstituită: soluție ușor maronie, opalescentă.

Teicoplanină 400 mg soluție reconstituită: soluție maronie, opalescentă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teicoplanină Aptapharma este indicat la adulți, adolescenți și copii începând de la naștere pentru tratamentul parenteral al următoarelor infecții (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate,
- infecții ale oaselor și articulațiilor,
- pneumonie dobândită în spital,
- pneumonie dobândită în comunitate,
- infecții ale tractului urinar complicate,
- endocardită infecțioasă,

- peritonită asociată cu dializa peritoneală ambulatorie continuă (DPAC),
- bacteriemie care apare în asociere cu oricare dintre indicațiile enumerate mai sus.

De asemenea, Teicoplanină AptaPharma este indicat ca tratament alternativ cu administrare orală pentru diaree și colită asociate infecției cu *Clostridium difficile*.

Dacă este cazul, teicoplanina trebuie administrată în asociere cu alți agenți antibacterieni. Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și durata tratamentului trebuie ajustate în funcție de tipul și severitatea infecției și de răspunsul clinic al pacientului, precum și de factori ai pacientului, cum ar fi vârsta și funcția renală.

Determinarea concentrațiilor plasmatice

Concentrațiile plasmatice minime ale teicoplaninei trebuie monitorizate la starea de echilibru, după finalizarea schemei terapeutice cu doza de încărcare, pentru a se asigura că a fost atinsă o concentrație plasmatică minimă:

- Pentru majoritatea infecțiilor cu germeni Gram-pozitiv, valori ale concentrației plasmatice minime de teicoplanină de cel puțin 10 mg/l, atunci când sunt determinate prin High Performance Liquid Chromatography (HPLC) sau de cel puțin 15 mg/l, atunci când sunt determinate prin metoda imunochimică cu detecție prin fluorescență polarizată (FPIA).
- Pentru endocardită și alte infecții severe, valori ale concentrației plasmatice minime de teicoplanină de 15-30 mg/l, atunci când sunt măsurate prin HPLC sau de 30-40 mg/l, atunci când sunt determinate prin metoda FPIA.

În timpul tratamentului de întreținere, monitorizarea concentrațiilor plasmatice minime de teicoplanină poate fi efectuată cel puțin o dată pe săptămână, pentru a se asigura că aceste concentrații sunt stabile.

Pacienți adulți și vârstnici cu funcție renală normală

Indicații	Doza de încărcare		Doza de întreținere	
	Schema terapeutică cu doza de încărcare	Concentrații minime țintă, din ziua a 3-a până în ziua a 5-a	Doza de întreținere	Concentrații minime țintă în timpul tratamentului de întreținere
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate - Pneumonie - Infecții ale tractului urinar complicate	6 mg/kg greutate corporală la interval de 12 ore, pentru 3 administrări intravenoase sau intramusculare	>15 mg/l ¹	6 mg/kg greutate corporală, intravenos sau intramuscular o dată pe zi	>15 mg/l ¹ o dată pe săptămână
- Infecții ale oaselor și articulațiilor	12 mg/kg greutate corporală la interval de 12 ore, pentru 3 până la 5 administrări intravenoase	>20 mg/l ¹	12 mg/kg greutate corporală, intravenos sau intramuscular o dată pe zi	>20 mg/l ¹

- Endocardită infecțioasă	12 mg/kg greutate corporală la interval de 12 ore, pentru 3 până la 5 administrări intravenoase	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg greutate corporală, intravenos sau intramuscular o dată pe zi	>30 mg/l ¹
------------------------------	--	-------------------------	--	-----------------------

¹Determinată prin metoda FPIA

Doza trebuie ajustată în funcție de greutatea corporală, indiferent de greutatea pacientului.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic. În cazul endocarditei infecțioase, o perioadă minimă de 21 de zile este de obicei considerată adecvată. Tratamentul nu trebuie să depășească 4 luni.

Tratamentul asociat

Teicoplanina are un spectru limitat de activitate antibacteriană (Gram-pozitiv). Nu este adecvată pentru utilizarea ca monoterapie în tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și cunoscut ca fiind sensibil sau există o previziune aproape sigură că agentul (agenții) patogen(i) cel mai probabil ar fi adecvat(i) pentru tratamentul cu teicoplanină.

Diareea și colita asociate infecției cu *Clostridium difficile*

Doza recomandată este de 100-200 mg administrată pe cale orală de două ori pe zi, timp de 7 până la 14 zile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care există insuficiență renală (vezi mai jos).

Pacienți adulți și vârstnici cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei până în a patra zi de tratament, moment în care doza trebuie ajustată pentru a menține o concentrație plasmatică minimă de cel puțin 10 mg/l, atunci când este determinată prin HPLC sau de cel puțin 15 mg/l, atunci când este determinată prin metoda FPIA.

După a patra zi de tratament:

- În caz de insuficiență renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min): doza de întreținere trebuie redusă la jumătate, fie prin administrarea dozei la interval de două zile, fie prin administrarea a jumătate din această doză o dată pe zi.
- În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) și la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă: doza trebuie să fie o treime din doza uzuală, fie prin administrarea unitară a dozei inițiale la interval de trei zile, fie prin administrarea unei treimi din această doză o dată pe zi. Teicoplanina nu este eliminată prin hemodializă.

Pacienți care efectuează dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC)

După o doză de încărcare unică de 6 mg/kg corp, administrată intravenos, în prima săptămână se administrează 20 mg/l în punca cu soluție de dializă, în a 2-a săptămână 20 mg/l în fiecare a doua pungă, iar apoi, în cea de a 3-a săptămână, 20 mg/l în punca din timpul nopții.

Copii și adolescenți

Dozele recomandate sunt aceleași la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Nou-născuți și sugari până la vârsta de 2 luni:

Doza de încărcare

O singură doză de 16 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos prin perfuzie în prima zi.

Doza de întreținere

O singură doză de 8 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos prin perfuzie o dată pe zi.

Copii (de la 2 luni la 12 ani):

Doza de încărcare

O singură doză de 10 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos la interval de 12 ore, repetată de 3 ori.

Doza de întreținere

O singură doză de 6-10 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos o dată pe zi.

Mod de administrare

Teicoplanina trebuie administrată pe cale intravenoasă sau intramusculară. Injecția intravenoasă poate fi administrată fie sub formă de bolus pe parcursul a 3-5 minute, fie sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute. La nou-născuți trebuie utilizată numai metoda de administrare sub formă de perfuzie.

În cazul diareei și colitei asociate infecției cu *Clostridium difficile* se va utiliza metoda de administrare pe cale orală.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la teicoplanină sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teicoplanina nu trebuie administrată pe cale intraventriculară.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, care pun viața în pericol, uneori letale (de exemplu, șoc anafilactic) la administrarea de teicoplanină. Dacă apare o reacție alergică la teicoplanină, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Teicoplanina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la vancomicină, deoarece pot apărea reacții de hipersensibilitate încrucișată, inclusiv șoc anafilactic letal.

Cu toate acestea, un istoric de "sindromul omului roșu" la administrarea de vancomicină nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea teicoplaninei.

Reacții asociate perfuziei

În cazuri rare (chiar și la prima doză), a fost observat "sindromul omului roșu" (un complex de simptome care includ prurit, urticarie, eritem, angioedem, tahicardie, hipotensiune arterială, dispnee). Oprirea perfuziei sau reducerea vitezei de perfuzare pot duce la încetarea acestor reacții. Reacțiile legate de perfuzie pot fi limitate dacă doza zilnică nu este administrată prin injecție în bolus, ci este administrată sub formă de perfuzie, pe o perioadă de 30 de minute.

Reacții adverse cutanate severe

La utilizarea teicoplaninei au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale (vezi pct. 4.8). Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost, de asemenea, raportată la utilizarea teicoplaninei (vezi pct. 4.8). La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe (de exemplu, erupție cutanată progresivă, adesea cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor sau erupție pustuloasă sau orice alt semn de hipersensibilitate cutanată) și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează reacții cutanate severe, administrarea de teicoplanină trebuie oprită și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Spectrul de activitate antibacteriană

Teicoplanina are un spectru limitat de activitate antibacteriană (*Gram-pozitiv*). Nu este adecvată pentru

utilizarea în monoterapie pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și se știe că este sensibil sau există o previziune aproape sigură că agentul (agenții) patogen(i) cel mai probabil ar fi adecvat(i) pentru tratamentul cu teicoplanină.

Utilizarea rațională a teicoplaninei trebuie să țină cont de spectrul de activitate bacteriană, de profilul de siguranță și de cât de adecvată este terapia antibacteriană standard pentru tratarea fiecărui pacient în parte. Pe această bază, se preconizează că, în cele mai multe cazuri, teicoplanina va fi utilizată pentru tratarea infecțiilor severe la pacienții pentru care activitatea antibacteriană standard este considerată nepotrivită.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenie la administrarea de teicoplanină (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului, se recomandă efectuarea periodică de teste hematologice, inclusiv hemoleucograma completă.

Nefrotoxicitate

Au fost raportate nefrotoxicitate și insuficiență renală la pacienții tratați cu teicoplanină (vezi pct. 4.8). Pacienții cu insuficiență renală, în cazul sunt tratați cu schema terapeutică cu doză de încărcare mare de teicoplanină și cei care sunt tratați cu teicoplanină în asociere sau secvențial cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic cunoscut (de exemplu, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină și cisplatină) trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se efectueze teste auditive (vezi "Ototoxicitate" de mai jos). Deoarece teicoplanina este excretată în principal prin rinichi, doza de teicoplanină trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Ototoxicitate

Ca și în cazul altor glicopeptide, a fost raportată ototoxicitate (surditate și tinitus) la pacienții tratați cu teicoplanină (vezi pct. 4.8). Pacienții care dezvoltă semne și simptome de afectare a auzului sau tulburări ale urechii interne în timpul tratamentului cu teicoplanină trebuie evaluați și monitorizați cu atenție, în special în cazul unui tratament prelungit și la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienții cărora li se administrează teicoplanină în asociere sau secvențial cu alte medicamente cu potențial nefrotoxic și/sau neurotoxic/ototoxic cunoscut (de exemplu, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, furosemid și acid etilic) trebuie monitorizați cu atenție și beneficiul teicoplaninei trebuie evaluat în cazul deteriorării auzului.

Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea teicoplaninei la pacienții care necesită tratament concomitent cu medicamente ototoxice și/sau nefrotoxice, pentru care se recomandă efectuarea periodică a testelor hematologice, hepatice și ale funcției renale.

Suprainfecții

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea teicoplaninei, în special dacă este prelungită, poate duce la o creștere excesivă a organismelor nesensibile. În cazul în care apare o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri adecvate.

Teicoplanină Aptapharma 200 mg și Teicoplanină Aptapharma 400 mg:

Acest medicament conține sodiu 10 mg (0,43mmol) per flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile.

Teicoplanina și soluțiile de aminoglicozide sunt incompatibile și nu trebuie amestecate pentru injectare; cu toate acestea, ele sunt compatibile în lichidul de dializă și pot fi utilizate fără restricții în tratamentul peritonitei determinate de DPAC.

Teicoplanina trebuie administrată cu atenție în asociere sau secvențial cu alte medicamente cu potențial

nefrotoxic și/sau neurotoxic/ototoxic cunoscut. Acestea includ, de exemplu, aminoglicozidele, colistina, amfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemidul și acidul etacrinic (vezi pct. 4.4 "Nefrotoxicitate" și "Ototoxicitate"). Cu toate acestea, nu există dovezi de toxicitate sinergică în cazul utilizării în asociere cu teicoplanina.

În studiile clinice, teicoplanina a fost administrată la mulți pacienți tratați deja cu diverse medicamente, inclusiv alte antibiotice, antihipertensive, substanțe anestezice, medicamente pentru afecțiuni cardiace și medicamente antidiabetice, fără a se evidenția interacțiuni cu potențial de inducere a reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un număr limitat de date privind utilizarea teicoplaninei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate pentru funcția de reproducere la doze mari (vezi punctul 5.3): la șobolani s-a înregistrat o incidență crescută a nașterilor de pui morți și a mortalității neonatale. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Prin urmare, teicoplanina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este clar necesar. Nu poate fi exclus un risc potențial de afectare a urechii interne și a rinichilor la făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teicoplanina este excretată în laptele uman. Nu există informații privind excreția teicoplaninei în laptele de origine animală. O decizie privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu teicoplanină trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu teicoplanină pentru mamă.

Fertilitatea

Studiile privind funcția de reproducere la animale nu au evidențiat afectarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teicoplanină AptaPharma are o influență minoră asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. Teicoplanina poate provoca amețeli și cefalee. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Pacienții care se confruntă cu aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, sunt enumerate toate reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât pentru placebo și la mai mulți pacienți, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Abces		Suprainfecție (dezvoltare a microorganismelor rezistente)
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic		Leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie			Agranulocitoză, neutropenie, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție anafilactică (anafilaxie) (vezi pct. 4.4)			Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), șoc anafilactic (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală, cefalee			Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate, pierdere a auzului (vezi pct. 4.4), tinitus, tulburări vestibulare			
Tulburări vasculare		Flebită			Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm			
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, vărsături, greață			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate, eritem, prurit		Sindromul omului roșu (de exemplu, înroșire a părții superioare a corpului) (vezi pct. 4.4).		Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematică generalizată acută, eritem polimorf, angioedem, dermatită exfoliativă, urticarie (vezi pct. 4.4).
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creștere a valorilor creatininei din sange			Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi mai jos descrierea reacțiilor adverse selectate)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere, pirexie				Abces la locul de injectare, frisoane

Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale transaminazelor (modificare tranzitorie a valorilor serice ale transaminazelor), concentrație sanguină crescută a fosfatazei alcaline (modificare tranzitorie a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline),			
--------------------------	--	---	--	--	--

Descrierea reacțiilor adverse selectate

* Pe baza rapoartelor din literatura de specialitate, rata estimată de nefrotoxicitate la pacienții cărora li se administrează o doză de încărcare mică, în medie de 6 mg/kg de două ori pe zi, urmată de o doză de întreținere de 6 mg/kg în medie o dată pe zi, este de aproximativ 2%.

Într-un studiu observațional de siguranță post-autorizare, care a inclus 300 de pacienți cu vârstă medie de 63 de ani (tratați pentru infecții osoase și articulare, endocardită sau alte infecții severe) la care s-a administrat schema cu doză de încărcare mare de 12 mg/kg de două ori pe zi (li s-au administrat 5 doze de încărcare, ca medie) urmată de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi, rata observată de nefrotoxicitate confirmată a fost de 11,0% (ÎI 95% = [7,4%; 15,5%]) în primele 10 zile. Rata cumulativă de nefrotoxicitate de la începutul tratamentului până la 60 de zile după ultima doză a fost de 20,6% (ÎI 95% = [16,0%; 25,8%]). La pacienții cărora li s-au administrat mai mult de 5 doze de încărcare mari de 12 mg/kg de două ori pe zi, urmate de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi, rata cumulativă observată de nefrotoxicitate de la începutul tratamentului până la 60 de zile de la ultima administrare a fost de 27% (ÎI 95% = [20,7%; 35,3%]) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate cazuri de administrare accidentală a unor doze excesive la copii și adolescenți. Într-un caz a apărut agitație la un nou-născut cu vârsta de 29 de zile căruia i s-au administrat intravenos teicoplanină 400 mg (95 mg/kg).

Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului cu teicoplanină trebuie să fie simptomatic.

Teicoplanina nu este eliminată prin hemodializă și se elimină doar lent prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, alte antibacteriene, antibacteriene glicopeptidice, codul ATC: J01XA02

Mecanism de acțiune

Teicoplanina inhibă creșterea organismelor susceptibile prin interferența cu biosinteza peretelui celular, la un loc diferit de cel afectat de beta-lactamice. Sinteza peptidoglicanului este blocată prin legarea specifică la reziduuri de D-alanil-D-alanină.

Mecanism de rezistență

Rezistența la teicoplanină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Structura modificată a țintei: această formă de rezistență a apărut în special la *Enterococcus faecium*. Modificarea se bazează pe schimbarea funcției terminale D-alanină-D-alanină a lanțului de aminoacizi dintr-un precursor de mureină cu D-Ala-D-lactat, reducând astfel afinitatea față de vancomicină. Enzimele responsabile sunt o D-lactat-dehidrogenază sau o ligază nou sintetizate.
- Sensibilitatea sau rezistența redusă a stafilococilor la teicoplanină se bazează pe supraproducția de precursori de mureină de care se leagă teicoplanina.

Poate apărea rezistență încrucișată între teicoplanină și glicoproteina vancomicină. Un număr de enterococi rezistenți la vancomicină sunt sensibili la teicoplanină (fenotipul Van-B).

Valori critice la testarea sensibilității

Valorile critice ale CMI recomandate de Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST), versiunea 11.0, 1.1.2021 sunt prezentate în tabelul următor:

Microorganism	Susceptibil	Rezistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Stafilococi coagulazo-negativi	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococi din grupele A, B, C, G ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococi din grupul Viridans ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Anaerobi Gram-pozitiv, cu excepția <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Valori critice FC/FD (fără legătură cu specia)	IE	IE

^a Izolatele nesusceptibile sunt rare sau nu au fost încă raportate. Identificarea și rezultatul testului de sensibilitate antimicrobiană pentru orice astfel de izolat trebuie să fie confirmate, iar izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Activitatea antimicrobiană a teicoplaninei depinde în mod esențial de durata de timp în care concentrația plasmatică a substanței este mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru agentul patogen.

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru anumite specii, iar informațiile locale privind rezistența sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecții grave. După caz, trebuie să se solicite avizul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură

încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii susceptibile în mod frecvent Bacterii aerobe Gram-pozitiv <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (inclusiv tulpinile rezistente la metilicilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i>^a (streptococi din grupele C și G) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptococi din grupul^{a b} viridans Bacterii anaerobe Gram-pozitiv <i>Clostridium difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus spp.</i>^a
Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă Bacterii aerobe Gram-pozitiv <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
Bacterii rezistente în mod inerent Toate bacteriile Gram-negativ Alte bacterii <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

^a La data publicării tabelor nu erau disponibile date actuale. Sensibilitatea este presupusă conform literaturii de specialitate de bază, volumelor standard și recomandărilor de tratament.

^b Termen colectiv pentru un grup eterogen de specii de streptococi. Rata de rezistență poate varia în funcție de specia de streptococ propriu-zisă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Teicoplanina se administrează pe cale parenterală (intravenos sau intramuscular). După administrarea intramusculară, biodisponibilitatea teicoplaninei (comparativ cu administrarea intravenoasă) este aproape completă (90%). După administrarea intramusculară timp de șase zile a unei doze de 200 mg, valoarea medie (deviația standard) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de teicoplanină este de 12,1 (0,9) mg/l și este atinsă la 2 ore după administrare.

După o doză de încărcare de 6 mg/kg, administrată intravenos la interval de 12 ore, pentru 3 până la 5 administrări, valorile C_{max} sunt cuprinse între 60 și 70 mg/l, iar valorile C_{min} sunt, de obicei, peste 10 mg/l. După o doză de încărcare de 12 mg/kg administrată intravenos la interval de 12 ore, pentru 3 administrări, se estimează că valorile medii ale C_{max} și C_{min} sunt de aproximativ 100 mg/l și, respectiv, 20 mg/l.

După o doză de întreținere de 6 mg/kg, administrată o dată pe zi, valorile C_{max} și C_{min} sunt de aproximativ 70 mg/l și, respectiv, 15 mg/l. După o doză de întreținere de 12 mg/kg, administrată o dată

pe zi, valorile C_{min} sunt cuprinse între 18 și 30 mg/l. Atunci când se administrează pe cale orală, teicoplanina nu se absoarbe din tractul gastro-intestinal. Atunci când se administrează pe cale orală la subiecți sănătoși, în doză unică de 250 mg sau 500 mg, teicoplanina nu este depistată în plasmă sau urină, ci este recuperată numai în materiile fecale (aproximativ 45% din doza administrată) sub formă de medicament nemodificat.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este cuprinsă între 87,6 și 90,8%, fără să varieze în funcție de concentrațiile plasmatică de teicoplanină. Teicoplanina se leagă, în principal, de albumina serică umană. Teicoplanina nu se distribuie în eritrocite. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) variază între 0,7 și 1,4 ml/kg. Cele mai mari valori ale V_{se} se observă în studiile recente, în cadrul cărora perioada de recoltare a probelor a fost mai mare de 8 zile. Teicoplanina se distribuie, în principal, în țesuturile pulmonar, miocardic și osos, cu un raport al concentrațiilor din țesut/plasmă mai mare de 1. În lichidul din vezicule, lichidul sinovial și lichidul peritoneal, raportul concentrațiilor din țesut/plasmă variază între 0,5 și 1. Eliminarea teicoplaninei din lichidul peritoneal se efectuează cu aceeași viteză ca și din plasmă. În lichidul pleural și în țesutul adipos subcutanat, raportul concentrațiilor din țesut/plasmă este cuprins între 0,2 și 0,5. Teicoplanina nu pătrunde cu ușurință în lichidul cefalorahidian (LCR).

Metabolizare

Forma nemodificată de teicoplanină este principalul compus identificat în plasmă și urină, ceea ce indică un metabolism minim. Se formează doi metaboliți, probabil prin hidroxilare, care reprezintă 2 până la 3% din doza administrată.

Eliminare

Teicoplanina nemodificată se excretă, în principal, pe cale renală (80% în decurs de 16 zile), în timp ce 2,7% din doza administrată este recuperată în materiile fecale (prin excreție biliară) în decurs de 8 zile de la administrare. În cele mai recente studii, în cadrul cărora perioada de recoltare a probelor a fost de aproximativ 8 până la 35 zile, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru teicoplanină variază între 100 și 170 ore. Teicoplanina are un clearance total scăzut, cuprins între 10 și 14 ml/kg și oră și un clearance renal cuprins între 8 și 12 ml/kg și oră, ceea ce indică faptul că teicoplanina se excretă, în principal, prin mecanisme renale

Liniaritate

Teicoplanina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul de doze cuprins între 2 și 25 mg/kg

Grupe speciale de pacienți

- *Insuficiență renală:*

Deoarece teicoplanina este eliminată pe cale renală, eliminarea teicoplaninei scade în funcție de gradul de insuficiență renală. Eliminarea totală și renală a teicoplaninei depinde de clearance-ul creatininei.

- *Pacienți vârstnici:*

La persoanele vârstnice, farmacocinetica teicoplaninei nu este modificată, cu excepția cazului în care este prezentă insuficiența renală.

- *Copii și adolescenți*

În comparație cu pacienții adulți, se observă un clearance total mai mare (15,8 ml/oră/kg pentru nou-născuți, 14,8 ml/oră/kg pentru o vârstă medie de 8 ani) și un timp de înjumătățire prin eliminare mai scurt (40 de ore la nou-născuți; 58 de ore la 8 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma administrării parenterale repetate la șobolan și câine, s-au observat efecte asupra rinichilor, care s-au dovedit a fi dependente de doză și reversibile. Studiile de investigare a potențialului de a provoca ototoxicitate la cobai indică faptul că este posibilă o afectare ușoară a funcției cohleare și

vestibulare, în absența unor leziuni morfologice.

La șobolan, administrarea subcutanată de teicoplanină la o concentrație de până la 40 mg/kg/zi nu a afectat fertilitatea masculină și feminină. În studiile privind dezvoltarea embrio-fetală, nu au fost observate malformații în urma administrării subcutanate de doze de până la 200 mg/kg/zi la șobolan și a administrării intramusculare de doze de până la 15 mg/kg/zi la iepure. Cu toate acestea, la șobolan, s-a înregistrat o incidență crescută a nașterilor de pui morți la doze de 100 mg/kg/zi și mai mari și mortalitate neonatală la doza de 200 mg/kg/zi. Acest efect nu a fost raportat la doza de 50 mg/kg/zi. Un studiu efectuat în perioada peri- și postnatală la șobolan, nu a evidențiat efecte asupra fertilității la generația F1 sau asupra supraviețuirii și dezvoltării la generația F2 după administrarea subcutanată de doze de până la 40 mg/kg și zi.

Teicoplanina nu a demonstrat niciun potențial de a provoca antigenitate (la șoareci, cobai sau iepuri), genotoxicitate sau iritație locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Teicoplanina și aminoglicozidul sunt incompatibile atunci când sunt amestecate direct și nu trebuie amestecate înainte de injectare.

În cazul în care teicoplanina se administrează în tratament asociat cu alte antibiotice, medicamentul trebuie administrat separat.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în secțiunea 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Termenul de valabilitate al pulberii ambalate pentru comercializare:

3 ani

Perioada de valabilitate a soluției reconstituite:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite, preparată conform recomandărilor, a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

Perioada de valabilitate a medicamentului diluat:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluțiilor diluate preparate conform recomandărilor a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi cuprinși între 2 și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat

imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere ambalată pentru comercializare:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit/diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj primar:

Medicamentul liofilizat este ambalat în:

Teicoplanină AptaPharma 200 mg

Flacon din sticlă tip I de 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic de tip I și sigiliu detașabil albastru, compus dintr-un capac din aluminiu și un disc din polipropilenă..

Solventul inclus în ambalaj este apă pentru preparate injectabile 3,2 ml, ambalat în fiolă din sticlă incoloră de tip I.

Teicoplanină AptaPharma 400 mg

Flacon din sticlă de tip I de 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic de tip I și sigiliu roșu detașabil, compus dintr-un capac din aluminiu și un disc din polipropilenă.

Solventul inclus în ambalaj este apă pentru preparate injectabile 3,2 ml, ambalat în fiolă din sticlă incoloră de tip I.

Mărimi de ambalaj:

- 1 flacon de pulbere + 1 fiolă de solvent într-o cutie de carton.
- 10x (1 flacon de pulbere + 1 fiolă de solvent într-o cutie de carton).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este doar pentru o singură utilizare.

Prepararea soluției reconstituite:

- Se injectează încet întregul conținut al solventului furnizat în flaconul de pulbere.
- Se rotește ușor flaconul între mâini, până când pulberea se dizolvă complet. Dacă soluția devine spumoasă, atunci trebuie lăsată să stea în repaus timp de aproximativ 15 minute. Trebuie utilizate numai soluții limpezi și maronii.

Soluțiile reconstituite vor conține teicoplanină 200 mg în 3 ml sau 400 mg în 3 ml.

Soluția finală este izotonă cu plasma și are un pH de 7,2-7,8.

Conținutul nominal de teicoplanină din flacon	200 mg	400 mg
Volumul flaconului de pulbere	10 ml	20 ml
Volumul care poate fi extras din fiola cu solvent pentru reconstituire	3,14 ml	3,14 ml

Volumul care conține doza nominală de teicoplanină (extrasă cu seringă de 5 ml și ac de 23 G)	3,0 ml	3,0 ml
---	--------	--------

Soluția reconstituită poate fi injectată direct sau, alternativ, diluată ulterior sau administrată pe cale orală.

Prepararea soluției diluate înainte de perfuzie:

Teicoplanină AptaPharma poate fi administrat în următoarele soluții perfuzabile:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluția Ringer
- Soluție Ringer-lactat
- soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție injectabilă de glucoză 100 mg/ml (10%)
- soluție de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și glucoză 40 mg/ml (4%)
- soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție de dializă peritoneală care conține soluție de glucoză 13,6 mg/ml (1,36%) sau 38,6 mg/ml (3,86%).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14465/2022/01-02

14466/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023