

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teicoplanină Rompharm 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă sau soluție orală

Teicoplanină Rompharm 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Teicoplanină Rompharm 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă sau soluție orală

Fiecare flacon conține teicoplanină 200 mg, echivalent cu cel puțin 200 000 UI.

După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 200 mg în 3,0 ml.

Teicoplanină Rompharm 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă sau soluție orală

Fiecare flacon conține teicoplanină 400 mg, echivalent cu cel puțin 400 000 UI.

După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 400 mg în 3,0 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală.

Pulbere: pulbere sau masă omogenă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: lichid limpede, incolor, practic lipsit de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teicoplanină Rompharm 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 nosocomială,
- pneumonie comunitară,
- infecții ale tractului urinar, complicate,
- endocardită infecțioasă,
- peritonită determinată de dializa peritoneală ambulatorie continuă (DPAC),
- bacteriemie care apare în asocieri cu oricare dintre indicațiile enumerate mai sus.

De asemenea, Teicoplanină Rompharm este indicat ca tratament alternativ cu administrare orală în caz de diaree și colită asociate cu infecția cu *Clostridioides difficile*.

Atunci când este cazul, teicoplanina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Determinarea concentrațiilor plasmatice

După finalizarea schemei de tratament de încărcare, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice minime de teicoplanină la starea de echilibru, pentru a se asigura că s-a atins cea mai mică valoare a concentrației plasmatice minime:

- Pentru cele mai multe infecții cu bacterii Gram-pozitiv, valori ale concentrației plasmatice minime de teicoplanină de cel puțin 10 mg/l, atunci când sunt determinate prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (*High Performance Liquid Chromatography* HPLC), sau de cel puțin 15 mg/l, atunci când sunt determinate prin metoda imunochimică cu detecție prin fluorescență polarizată (*Fluorescence Polarization Immunoassay* FPIA).
- Pentru endocardită și alte infecții severe, valori ale concentrației plasmatice minime de teicoplanină de 15-30 mg/l, atunci când sunt determinate 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 de tratament 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 corp la interval de 12 ore, pentru 3 administrări intravenoase sau intramusculare	> 15 mg/l ¹	6 mg/kg corp intravenos sau intramuscular, o dată pe zi	> 15 mg/l ¹ o dată pe săptămână
Infecții ale oaselor și articulațiilor	12 mg/kg corp la interval de 12 ore, pentru 3 până la 5 administrări intravenoase	> 20 mg/l ¹	12 mg/kg corp intravenos sau intramuscular, o dată pe zi	> 20 mg/l ¹
Endocardită infecțioasă	12 mg/kg corp la interval de 12 ore, pentru 3 până	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg corp intravenos sau	> 30 mg/l ¹

Indicații	Doza de încărcare		Doza de întreținere	
	Schema de tratament 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
	la 5 administrări intravenoase		intramuscular, o dată pe zi	

¹ Determinată 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. Pentru endocardita infecțioasă, se consideră adecvată, de obicei, o durată de minimum 21 zile. Tratamentul nu trebuie să depășească 4 luni.

Tratamentul asociat

Teicoplanina are un spectru limitat al activității antibacteriene (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 a cazului în care există o suspiciune mare că agentul patogen cel mai probabil implicat este eligibil/agenții patogeni cel mai probabil implicați sunt eligibili pentru tratamentul cu teicoplanină.

Diareea și colita determinate de infecția cu Clostridioides difficile

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care este prezentă 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 dozele trebuie ajustate pentru a se menține o concentrație plasmatică minimă de cel puțin 10 mg/l, atunci când este determinată prin HPLC, sau cel puțin 15 mg/l, atunci când este determinată prin metoda FPIA.

După a patra zi de tratament:

- În insuficiența renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei între 30-80 ml/minut): doza de întreținere trebuie înjumătățită, fie prin administrarea dozei o dată la două zile, fie prin administrarea unei jumătăți din această doză o dată pe zi.
- În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/minut) și la pacienții care efectuează hemodializă: doza trebuie să fie o treime din doza obișnuită, fie prin administrarea dozei inițiale complete, o dată la 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 punga 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 punga 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

În prima zi, se administrează în perfuzie intravenoasă o doză unică de 16 mg/kg corp.

Doza de întreținere

Se administrează în perfuzie intravenoasă o doză unică de 8 mg/kg corp, o dată pe zi.

Copii (2 luni până la 12 ani):

Doza de încărcare

Se administrează intravenos o doză unică de 10 mg/kg corp, la interval de 12 ore, care se repetă de 3 ori.

Doza de întreținere

Se administrează intravenos o doză unică de 6-10 mg/kg corp, o dată pe zi.

Mod de administrare

Teicoplanina trebuie administrată pe cale intravenoasă sau intramusculară. Injecția intravenoasă se poate administra, fie sub formă de bolus cu durată de 3 până la 5 minute, fie sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute.

La nou-născuți trebuie utilizată numai metoda de administrare în perfuzie.

Pentru diareea și colita asociate infecției cu *Clostridioides difficile* trebuie utilizată calea 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 pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teicoplanina nu trebuie administrată pe cale intraventriculară.

Reacții de hipersensibilitate

La administrarea teicoplaninei au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, care au pus viața în pericol, uneori fiind letale (de exemplu șoc anafilactic). Dacă apare o reacție alergică la teicoplanină, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsurile 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, antecedentele personale de „sindromul omului roșu” la vancomicină nu contraindică utilizarea teicoplaninei.

Reacții asociate perfuziei

În cazuri rare (chiar și la administrarea primei doze) s-a observat apariția „sindromului omului roșu” (un complex de simptome care includ prurit, urticarie, eritem, angioedem, tahicardie, hipotensiune arterială, dispnee).

Oprirea administrării perfuziei sau reducerea vitezei de perfuzare poate duce la remiterea acestor reacții. Reacțiile asociate perfuziei pot fi limitate dacă doza zilnică se administrează în perfuzie cu durată de 30 minute, în loc de injecție în bolus.

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea teicoplaninei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.8). A fost raportată, de asemenea, pustuloza exantematică acută generalizată (PEGA) la administrarea 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, deseori însoțită de vezicule sau leziuni ale mucoaselor sau erupție cutanată pustulară, sau orice alt semn de hipersensibilitate a pielii) și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome

sugestive ale reacțiilor cutanate severe, administrarea teicoplaninei trebuie întreruptă și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Spectrul de activitate antibacteriană

Teicoplanina are un spectru limitat al activității antibacteriene (Gram-pozitiv). Nu este adecvată pentru utilizarea ca monoterapie în tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care este deja documentat și cunoscut faptul că agentul patogen este sensibil sau în cazul în care există o suspiciune mare că agentul patogen cel mai probabil implicat este eligibil/agenții patogeni cel mai probabil implicați sunt eligibili pentru tratamentul cu teicoplanină.

Utilizarea rațională a teicoplaninei trebuie să ia în considerare spectrul activității antibacteriene, profilul de siguranță și cât de adecvată este terapia antibacteriană standard pentru a trata fiecare pacient, în mod individual. Ținând cont de acest fapt, este de așteptat ca în cele mai multe situații teicoplanina să fie utilizată pentru tratamentul infecțiilor severe, la pacienții la care acțiunea antibacterienelor standard nu este considerată a fi adecvată.

Trombocitopenie

La administrarea teicoplaninei s-a raportat trombocitopenie (vezi pct.4.8). În timpul tratamentului, se recomandă efectuarea periodică de teste hematologice, care includ hemoleucograma completă.

Nefrotoxicitate

La pacienții tratați cu teicoplanină s-au raportat nefrotoxicitate și insuficiență renală (vezi pct. 4.8). Pacienții cu insuficiență renală, cei tratați cu schema de tratament cu doza mare de încărcare de teicoplanină și cei tratați cu teicoplanină în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrototoxic cunoscut (de exemplu, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină și cisplatină) trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să efectueze teste auditive (vezi mai jos „Ototoxicitate”). Deoarece teicoplanina este eliminată, în principal, pe cale renală, doza de teicoplanină trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Ototoxicitate

Similar altor glicopeptide, la pacienții tratați cu teicoplanină a fost raportată ototoxicitate (surditate și tinitus) (vezi pct. 4.8). Pacienții care în timpul tratamentului cu teicoplanină dezvoltă semne și simptome de afectare a auzului sau tulburări ale urechii interne trebuie evaluați și monitorizați cu atenție, în special în cazul tratamentului prelungit și al pacienților cu insuficiență renală. Pacienții tratați cu teicoplanină în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrotoxic și/sau neurotoxic/ototoxic cunoscut (de exemplu, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, furosemidă și acid etacrinic) trebuie monitorizați cu atenție, iar beneficiul administrării teicoplaninei trebuie evaluat în cazul în care auzul se deteriorează.

Trebuie luate măsuri de precauție speciale atunci când se administrează teicoplanină la pacienții care necesită tratament concomitent cu medicamente ototoxice și/sau nefrotoxice, caz în care se recomandă efectuarea în mod regulat de teste hematologice, ale funcției hepatice și ale funcției renale.

Suprainfecții

Similar altor antibiotice, administrarea teicoplaninei, în special dacă este prelungită, poate determina dezvoltarea microorganismelor rezistente. Dacă apar suprainfecții în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile corespunzătoare.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon cu pulbere, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Teicoplanina și soluțiile care conțin aminoglicozide sunt incompatibile și nu trebuie amestecate atunci când se injectează; cu toate acestea, sunt compatibile în lichidul de dializă și pot fi utilizate în tratamentul peritonitelor induse de DPAC.

Teicoplanina trebuie administrată cu prudență în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrototoxic și / sau neurotoxic/ototoxic cunoscut. Acestea includ, de exemplu, aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, furosemid și acid etacrinic (vezi pct. 4.4 „Nefrotoxicitate” și „Ototoxicitate”). Cu toate acestea, nu s-a evidențiat o toxicitate sinergică în cazul utilizării concomitente cu teicoplanină.

În studiile clinice, teicoplanina a fost administrată la mulți pacienți care se aflau deja în tratament cu diferite medicamente, inclusiv alte medicamente antibiotice, medicamente antihipertensive, anestezice, medicamente pentru afecțiuni cardiace și medicamente antidiabetice, fără a se evidenția interacțiuni cu potențial de generare a reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea teicoplaninei la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, la doze mari (vezi pct. 5.3): la șobolan a crescut incidența nașterilor de fetuși morți și a mortalității neo-natale. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Prin urmare, teicoplanina nu trebuie administrată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Nu poate fi exclus un risc potențial de afectare a urechii interne și de afectare renală la făt (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teicoplanina se excretă în laptele uman. Nu există informații cu privire la excreția teicoplaninei în lapte la animale. Trebuie luată decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu teicoplanină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu teicoplanină pentru mamă.

Fertilitatea

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității.

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

Teicoplanină Rompharm are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Teicoplanina poate provoca amețeală și cefalee. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât pentru placebo și la mai mult de un pacient, utilizând 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 poate 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 ($\geq 1/100$ 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 poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Abces		Suprainfecții (dezvoltare a microorganismelor rezistente)
Tulburări hematologice și limfatice		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, tulburare vestibulară			
Tulburări vasculare		Flebită			Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm			
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, greață			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată, eritem, prurit		„Sindromul omului roșu” (de exemplu, hiperemie la nivelul 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 creatininemiei			Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi mai jos descrierea

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	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 poate fi estimată din datele disponibile)
					reacțiilor adverse selectate)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere, febră				Abces la locul injectiei, frisoane (contractură musculară)
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor transaminazelor (modificări tranzitorii ale valorilor transaminazelor), creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline (modificări tranzitorii ale valorilor fosfatazei alcaline)			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Pe baza raportărilor din literatură, la pacienții tratați cu o schemă de tratament cu doza de încărcare mică, în medie de 6 mg/kg de două ori pe zi, urmată de o doză de întreținere în medie de 6 mg/kg o dată pe zi, frecvența estimată pentru nefrotoxicitate este de aproximativ 2%.

Într-un studiu observațional de siguranță post-autorizare, în care au fost înrolați 300 pacienți cu vârsta medie de 63 ani (tratați pentru infecții ale oaselor și articulațiilor, endocardită sau alte infecții severe), cărora li s-a administrat schema de tratament cu doza mare de încărcare de 12 mg/kg de două ori pe zi (tratați cu o valoare mediană de 5 doze de încărcare), urmată de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi, frecvența observată pentru nefrotoxicitatea confirmată a fost de 11,0% (ÎI 95% = [7,4%; 15,5%]) în primele 10 zile. Frecvența cumulată pentru nefrotoxicitate, de la începutul tratamentului până la 60 zile de la ultima doză, a fost de 20,6% (ÎI 95% = [16,0%; 25,8%]). La pacienții tratați cu mai mult de 5 doze mari de încărcare, de 12 mg/kg de două ori pe zi, urmate de o doză de întreținere de 12 mg/kg o dată pe zi frecvența cumulată a nefrotoxicității observate, de la începutul tratamentului până la 60 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 autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru 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 de doze foarte mari la copii. În cazul unui nou-născut cu vârsta de 29 de zile, căruia i s-au administrat 400 mg teicoplanină intravenos (95 mg/kg), a apărut agitație.

Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului cu teicoplanină trebuie să fie simptomatic.

Teicoplanina nu este eliminată prin hemodializă și 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 microorganismelor sensibile prin influențarea biosintezei peretelui celular într-un loc diferit față de antibioticele beta-lactamice. Sinteza peptidoglicanilor este blocată prin legarea specifică de reziduuri de D-alanil-D-alanină.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la teicoplanină poate avea la bază următoarele mecanisme:

- Modificarea structurii țintă: această formă de rezistență a apărut, în special, la *Enterococcus faecium*. Modificarea se bazează pe schimbarea funcției D-alanil-D-alaninei de la capătul terminal al lanțului de aminoacizi al unui precursor de mureină prin înlocuirea cu D-Ala-D-lactat, ceea ce reduce astfel afinitatea pentru vancomicină. Enzimele responsabile sunt o lactat dehidrogenază D sau o ligază nou sintetizate.
- Scăderea sensibilității sau rezistența stafilococilor la teicoplanină se bazează pe producerea în exces a precursorilor 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

Criteriile interpretative CMI (concentrație minimă inhibitoare) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru teicoplanină și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

Activitatea antimicrobiană a teicoplaninei depinde, mai ales, de durata perioadei în timpul căreia concentrația substanței este mai mare decât concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru agentul patogen.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru anumite specii, iar informațiile locale despre rezistență sunt utile, mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este în măsură să facă discutabilă utilitatea medicamentului cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Specii frecvent sensibile

Bacterii Gram-pozitiv aerobe

<i>Corynebacterium jeikeium</i>^a <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (inclusiv tulpini rezistente la metilicilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subspecia <i>equisimilis</i>^a (Streptococi de grup C și G) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococi</i> din grupul viridans^{a b} Bacterii Gram-pozitiv anaerobe <i>Clostridioides difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus</i> spp.^a
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă Bacterii Gram-pozitiv aerobe <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
Bacterii cu rezistență intrinsecă Toate bacteriile Gram-negativ Alte bacterii <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp.
^a Nu erau disponibile date curente atunci când au fost publicate tabelele. 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 <i>Streptococ</i>. Incidența rezistenței poate varia în funcție de specia respectivă de <i>Streptococ</i>.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Teicoplanina se administrează pe cale parenterală (intravenos sau intramuscular). După administrare 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 regăsită doar în materiile fecale (aproximativ 45% din doza administrată), sub formă de substanță activă nemodificată.

Distributie

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 l/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 o metabolizare minimă. 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 regăsită 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 este de aproximativ 8 până la 35 zile, timpul de înjumătățire 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 se elimină pe cale renală, eliminarea teicoplaninei scade în funcție de gradul insuficienței renale. Clearance-urile total și renal ale teicoplaninei depind de clearance-ul creatininei.

Pacienți vârstnici:

La persoanele vârstnice, farmacocinetica teicoplaninei nu se modifică, decât în caz de insuficiență renală.

Copii și adolescenți:

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

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrare parenterală în doze repetate la șobolan și câine, au fost observate efecte asupra rinichilor și s-a arătat că acestea sunt dependente de doză și reversibile. Studiile care au evaluat potențialul de a provoca ototoxicitate, efectuate la cobai, indică faptul că este posibilă o afectare ușoară a funcțiilor cohleare și vestibulare, în absența unor leziuni morfologice.

La șobolan, administrarea subcutanată a teicoplaninei în doză de până la 40 mg/kg și zi nu a afectat fertilitatea la mascul și la femelă. În studiile de dezvoltare embriofetală, nu au fost observate malformații după administrarea subcutanată de doze de până la 200 mg/kg și zi la șobolan și după administrarea intramusculară de doze de până la 15 mg/kg și zi la iepure. Cu toate acestea, la șobolan a existat o incidență crescută a nașterilor de fete morți la doze de 100 mg/kg și zi și mai mari și a mortalității neo-natale la doze de 200 mg/kg și zi. Acest efect nu a fost raportat la doze de 50 mg/kg și 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 antigenicitate (la șoarece, cobai sau iepure), genotoxicitate sau iritație locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Teicoplanina și aminoglicozidele sunt incompatibile atunci când se amestecă direct și nu trebuie amestecate înainte de injectare.

Dacă teicoplanina se administrează în asociere cu alte antibiotice, acestea trebuie administrate separat.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a pulberii în ambalajul destinat comercializării:

3 ani

Perioada de valabilitate a soluției reconstituite:

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

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Perioada de valabilitate după diluarea medicamentului:

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

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere în ambalajul destinat comercializării

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire/diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Teicoplanină Rompharm 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă sau soluție orală

Pulberea sterilă pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală, care conține 200 mg teicoplanină este ambalată în flacon din sticlă incoloră, transparentă, de tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu un capac din aluminiu cu un disc detașabil din polipropilenă de culoarea albastră.

Solventul este ambalat în fiole din sticlă incoloră, de tip I, prevăzute cu inel de rupere, care conțin 3 ml apă pentru preparate injectabile.

Mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu solvent.
- 5 flacoane cu pulbere (1 suport cu 5 flacoane) și 5 fiole cu solvent (1 suport cu 5 fiole).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Teicoplanină Rompharm 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă sau soluție orală

Pulberea sterilă pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală, care conține 400 mg teicoplanină este ambalată în flacon din sticlă incoloră, transparentă, de tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu un capac din aluminiu cu un disc din polipropilenă de culoarea albă.

Solventul este ambalat în fiole din sticlă incoloră, de tip I, prevăzute cu inel de rupere, care conțin 3 ml apă pentru preparate injectabile.

Mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu solvent.
- 5 flacoane cu pulbere (1 suport cu 5 flacoane) și 5 fiole cu solvent (1 suport cu 5 fiole).

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 destinat numai unei singure utilizări.

Prepararea soluției reconstituite

Soluția este reconstituită prin adăugarea a 3 ml de apă pentru preparate injectabile din fiola cu solvent în flaconul cu pulbere. Apa se adaugă lent în flaconul cu pulbere, flaconul trebuie rotit ușor, până când pulberea se dizolvă complet, pentru a evita formarea de spumă. Dacă soluția formează spumă, atunci trebuie lăsată în repaus timp de aproximativ 15 minute, astfel încât spuma să dispară. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi. Culoarea soluției reconstituite este gălbuie.

Conținutul nominal de teicoplanină din flacon	200 mg
Volumul flaconului cu pulbere	6 ml
Volumul care conține doza nominală de teicoplanină (extrasă cu o seringă a 5 ml, prevăzută cu un ac de calibru 23G)	3 ml

Conținutul nominal de teicoplanină din flacon	400 mg
Volumul flaconului cu pulbere	10 ml

Volumul care conține doza nominală de teicoplanină (extrasă cu o seringă a 5 ml, prevăzută cu un ac de calibru 23G)	3 ml
---	------

Soluția reconstituită poate fi injectată direct sau, alternativ, poate fi diluată suplimentar, sau administrată oral.

Prepararea soluției diluate înainte de administrarea în perfuzie:

Teicoplanină Rompharm poate fi administrat în următoarele soluții perfuzabile:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%)
- soluție Ringer
- soluție Ringer-lactat
- soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16103/2025/01-02
16104/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025