

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teicoplanină Mylan 100 mg [200 mg] [400 mg] pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține teicoplanină 100 mg echivalent cu 100000 UI.  
După reconstituire soluția va conține teicoplanină 100 mg în 1,5 ml.

Fiecare flacon conține teicoplanină 200 mg echivalent cu 200000 UI.  
După reconstituire soluția va conține teicoplanină 200 mg în 3,0 ml.

Fiecare flacon conține teicoplanină 400 mg echivalent cu 400000 UI.  
După reconstituire soluția va conține teicoplanină 400 mg în 3,0 ml.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

[100 mg]: Fiecare flacon conține sodiu 5,5 mg.

[200 mg]: Fiecare flacon conține sodiu 9,4 mg.

[400 mg]: Fiecare flacon conține sodiu 9,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală.

Pulbere de culoare albă sau ușor brună.

pH: 6,5 până la 7,5

Osmolalitate: 275 până la 425 mOsm/kg [100 mg și 200 mg], 275 până la 525 mOsm/kg [400 mg]

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Teicoplanină Mylan este indicată 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 complicate cutanate și ale țesuturilor moi,
- infecții ale oaselor și articulațiilor,
- pneumonie nosocomială,
- pneumonie comunitară,
- infecții complicate ale tractului urinar,
- endocardită infecțioasă,
- peritonită determinată de dializa peritoneală ambulatorie continuă (DPAC),

- bacteriemie care apare ca urmare a oricăreia dintre indicațiile enumerate mai sus.

De asemenea, Teicoplanină Mylan este indicat ca tratament oral alternativ al diareei și colitei determinate de 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 factorii 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

<i>Indicații</i>	<b>Doza de încărcare</b>		<b>Doza de întreținere</b>	
	<b>Schema de tratament de încărcare</b>	<b>Concentrații minime țintă, din ziua a 3-a până în ziua a 5-a</b>	<b>Doza de întreținere</b>	<b>Concentrații minime țintă în timpul tratamentului de întreținere</b>
- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi  - Pneumonie  - Infecții complicate ale tractului urinar	6 mg/kg corp la interval de 12 ore, pentru 3 administrări intravenoase sau intramusculare	> 15 mg/l <sup>1</sup>	6 mg/kg corp intravenos sau intramuscular, o dată pe zi	> 15 mg/l <sup>1</sup> o dată pe săptămână
- Infecții ale oaselor și articulațiilor	12 mg/kg corp la interval de 12 ore, pentru 3 până la 5 administrări	> 20 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg corp intravenos sau intramuscular, o dată pe zi	> 20 mg/l <sup>1</sup>
- Endocardită infecțioasă	12 mg/kg corp la interval de 12 ore,	30-40 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg corp intravenos sau	> 30 mg/l <sup>1</sup>

	pentru 3 până la 5 administrări		intramuscular, o dată pe zi	
--	------------------------------------	--	--------------------------------	--

<sup>1</sup> Determinată prin metoda FPIA

Doza trebuie ajustată la 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(agentii) patogen(i) cel mai probabil implicat(ți) este(sunt) eligibil(i) 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 insuficiența 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 determinată prin metoda HPLC de cel puțin 10 mg/l, sau de cel puțin 15 mg/l 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 ședințe de hemodializă: doza trebuie să fie o treime din doza obișnuită, fie prin administrarea unitară a dozei inițiale, 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 asociată infecției cu *Clostridioides 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 substanța activă 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 sau încetinirea perfuziei 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 (RMESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.8). A fost raportată, de asemenea, pustuloza exantematică generalizată acută (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(agentii) patogen(i) cel mai probabil implicat(ți) este(sunt) eligibil(i) 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 pentru care activitatea antibacteriană 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). La pacienții cu insuficiență renală, la cei tratați cu schema de tratament cu doza mare de încărcare de teicoplanină și la cei tratați cu teicoplanină în asociere cu sau după alte medicamente cu potențial nefrototoxic cunoscut (de exemplu aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină și cisplatină) este necesară monitorizarea atentă și trebuie să li se 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.

#### **Teicoplanină Mylan conține sodiu.**

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

Teicoplanină Mylan 100 mg conține sodiu 5,5 mg per flacon.

Teicoplanină Mylan 200 mg conține sodiu 9,4 mg per flacon.

Teicoplanină Mylan 400 mg conține sodiu 9,4 mg per flacon.

#### **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 atunci când se injectează; cu toate acestea, sunt compatibile în lichidul de dializă și pot fi utilizate în tratamentul peritonitelor determinate de DPAC.

Teicoplanina trebuie administrată cu prudență în asociere cu sau după administrarea altor medicamente cu potențial nefrotoxic și/sau neurotoxic/ototoxic cunoscut. Aceste medicamente includ, de exemplu aminoglicozide, colistină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină, furosemidă și acid

etacrinic (vezi pct. 4.4 „Nefrotoxicitate” și „Ototoxicitate”). Cu toate acestea, nu s-a evidențiat o toxicitate sinergică în cazul asocierilor cu teicoplanină.

În studii clinice, teicoplanina a fost administrată la mulți pacienți care se aflau deja în tratament cu o medicație variată care includea 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 feți 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 laptele animal. 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 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 Mylan 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 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 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 estimate din datele disponibile).

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
---	--	--	---	---------------------------------------	--

<b>Infecții și infestări</b>			Abces		Suprainfecții (dezvoltarea microorganismelor rezistente)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie			Agranulocitoză, neutropenie, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacție anafilactică (anafilaxie) (vezi pct. 4.4)			Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), șoc anafilactic (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Amețeală, cefalee			Convulsii
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Surditate, pierderea auzului (vezi pct. 4.4), tinitus, tulburare vestibulară			
<b>Tulburări vasculare</b>		Flebită			Tromboflebită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Bronhospasm			
<b>Tulburări gastrointestinale</b>		Diaree, vărsături, greață			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie, 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)
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Creștere a valorilor cretinemiei			Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi mai jos descrierea reacțiilor adverse selectate)*

<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Durere, febră				Abces la locul injecției, frisoane (frisoane severe)
<b>Investigații diagnostice</b>		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:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Au fost raportate cazuri de administrare accidentală de doze foarte mari la copii și adolescenți. 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: glicopeptide antibacteriene, 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 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

Valorile critice ale CMI recomandate de Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Microbiene (EUCAST), versiunea 12.0 dataată Aprilie 2022, sunt prezentate în următorul tabel:

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a, b</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Stafilococi coagulazo-negativ <sup>a</sup>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G) <sup>b</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>b</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptococi din grupul viridans <sup>b</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<sup>a</sup> Valorile CMI pentru glicopeptide sunt dependente de metodă și trebuie determinate prin microdiluție în bulion (referința ISO 20776-1). *S. aureus* cu valori ale CMI pentru vancomicină de 2 mg/ml sunt la limita distribuției CMI pentru tipul sălbatic și în acest caz poate fi afectat răspunsul clinic.

<sup>b</sup> Izolatele cu valorile CMI peste valorile critice ale sensibilității au fost raportate foarte rar sau nu au fost încă raportate. Testele de identificare și de determinare a sensibilității antimicrobiene pe orice astfel de izolat trebuie repetate, iar dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamic

Activitatea antimicrobiană a teicoplaninei depinde, mai ales, de durata perioadei în timpul căreia concentrația substanței este mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (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**

*Corynebacterium jeikeium*<sup>a</sup>

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*<sup>a</sup>

(Group C & G streptococci)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococci* în grupul *viridans*<sup>a,b</sup>

#### **Bacterii Gram-pozitiv anaerobe**

*Clostridioides difficile*<sup>a</sup>

*Peptostreptococcus spp.*<sup>a</sup>

### Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

#### **Bacterii Gram-pozitiv aerobe**

*Enterococcus faecium*

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus hominis*

### Bacterii cu rezistență intrinsecă

Toate bacteriile gram-negative

#### **Alte bacterii**

*Chlamydia spp.*

*Chlamydophila spp.*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma spp.*

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Termen colectiv pentru un grup eterogen de specii de streptococ. Incidența rezistenței poate varia în funcție de specia respectivă de streptococ.

## 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<sub>max</sub> și C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub> 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 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<sub>se</sub>) variază între 0,7 și 1,4 l/kg. Cele mai mari valori ale V<sub>se</sub> 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 este 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 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 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 feți 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**

Clorură de sodiu.

### **6.2 Incompatibilități**

Teicoplanina și aminoglicozidele sunt incompatibile când sunt amestecate și nu trebuie amestecate înainte de injectare.

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

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane nedeschise:

2 ani.

Soluția reconstituită/diluată:

Stabilitatea fizică și chimică din timpul utilizării pentru soluția reconstituită/diluată conform instrucțiunilor de la pct. 6.6 și diluată mai departe cu 25 ml din solvenții indicați la pct. 6.6, a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 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 și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flacoane nedeschise:

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane de Teicoplanină Mylan 100 mg [200 mg] [400 mg] din sticlă tip II, cu un volum de 10 ml cu dop din cauciuc clorobutitic și capsă din aluminiu cu capac flip-off de culoare albă [albastră] [verde].

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1, 5 sau 10 flacon (flacoane).

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 pentru o singură utilizare.

Reconstituirea/diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice. Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și decolorare înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede până la ușor brună și practic lipsită de particule.

Prepararea soluției reconstituite:

Soluția este reconstituită prin adăugarea a 1,7 ml de apă pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere de 100 mg și 3,14 ml de apă pentru preparate injectabile în flacoanele cu pulbere de 200 mg și 400 mg.

Apa este adăugată încet în flaconul care trebuie rotit până când toată pulberea este dizolvată pentru a evita spumarea. Dacă se produce o spumă, lăsați soluția să stea timp de aproximativ 15 minute, astfel încât spuma să dispară.

Soluțiile reconstituite vor conține 100 mg de teicoplanină în 1,5 ml, 200 mg în 3,0 ml și 400 mg în 3,0 ml.

Conținutul nominal de teicoplanină din flacon	100 mg	200 mg	400 mg
Volumul flaconului cu pulbere	10 ml	10 ml	10 ml
Volumul care conține doza nominală de teicoplanină (extrasă cu o seringă a 5 ml, prevăzută cu un ac de calibru 23G)	1,5 ml	3,0 ml	3,0 ml

Soluția reconstituită poate fi injectată direct sau se poate dilua în continuare sau se poate administra oral.

Pregătirea soluției diluate înainte de perfuzare:

Teicoplanină Mylan poate fi administrat în următoarele soluții de perfuzare:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%),
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%),
- soluție Ringer,
- Soluție Ringer lactat,
- soluție de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și soluție glucoză 40 mg/ml (4%),
- soluție de dializă peritoneală, conținând soluție de glucoză 13,6 mg/ml (1,36%).

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin, Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15338/2024/01-03  
15339/2024/01-03  
15340/2024/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Septembrie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024