

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teicoplanină DEMO 200 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală
Teicoplanină DEMO 400 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține teicoplanină 200 mg, echivalent cu cel puțin 200.000 UI.
După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 200 mg în 3 ml.

Fiecare flacon conține teicoplanină 400 mg, echivalent cu cel puțin 400.000 UI.
După reconstituire, soluțiile vor conține teicoplanină 400 mg în 3 ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

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

Pulbere: Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi,
- infecții ale oaselor și articulațiilor,
- pneumonie nosocomială,
- pneumonie comunitară,
- infecții complicate ale tractului urinar,
- endocardită infecțioasă,
- peritonită în asociere cu dializa peritoneală ambulatorie continuă (DPAC),
- bacteriemie care apare în asociere cu oricare dintre indicațiile de mai sus.

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

Atunci când este cazul, teicoplanina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene. Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor oficiale cu privire 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 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 înainte de următoarea administrare, pentru a asigura atingerea concentrației plasmatice minime înainte de administrarea următoarei doze:

- Pentru majoritatea infecțiilor cu bacterii Gram-pozitive, niveluri minime plasmatice de teicoplanină înainte de următoarea doză de cel puțin 10 mg/l, atunci când sunt determinate prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC, high performance liquid chromatography), sau de cel puțin 15 mg/l, atunci când sunt determinate prin imunofluorescență cu lumină polarizată (FPIA, Fluorescence Polarization Immunoassay).
- Pentru endocardită și alte infecții severe, niveluri minime plasmatice de teicoplanină înainte de următoarea doză de 15-30 mg/l, atunci când sunt determinate prin HPLC, sau de 30-40 mg/l, atunci când sunt determinate prin FPIA.

În timpul tratamentului de întreținere, monitorizarea nivelurilor minime plasmatice de teicoplanină înainte de următoarea doză 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>	Doza de încărcare		Doza de întreținere	
	Schema de tratament de încărcare	C^{through} din ziua a 3-a până în ziua a 5-a	Doza de întreținere	C^{through} în timpul tratamentului de întreținere
- Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi - Pneumonie - Infecții complicate ale tractului urinar	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, pe cale intravenoasă sau intramusculară, 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, pe cale intravenoasă sau intramusculară, 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, pe cale intravenoasă sau intramusculară, o dată pe zi	>30 mg/l ¹
---------------------------	---	-------------------------	--	-----------------------

¹ Măsurat prin FPIA

Doza trebuie ajustată pe baza greutății corporale, oricare ar fi 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 de 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 în monoterapie în tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care germele patogen este deja identificat și sensibilitatea sa cunoscută, sau există o suspiciune crescută că germele (germenii) patogen(i) cel mai probabil implicat(ți) are (au) sensibilitate crescută la tratamentul cu teicoplanină.

Diareea și colita asociate infecției cu *Clostridium 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 înainte de administrarea următoarei doze de cel puțin 10 mg/l, atunci când este determinată prin HPLC, sau cel puțin 15 mg/l, atunci când este determinată prin 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 hemodializați: doza trebuie să fie o treime din doza obișnuită, fie prin administrarea întregii doze de început odată la trei zile, fie prin administrarea unei treimi din această doză odată pe zi.

Teicoplanina nu se elimină 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 pungi diferite, și în a 3-a săptămână, 20 mg/l în punga de noapte.

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 greutate corporală.

Doza de întreținere

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

Copii (2 luni până la 12 ani):

Doza de încărcare

Se administrează pe cale intravenoasă o doză unică de 10 mg/kg greutate corporală, la interval de 12 ore, care se repetă de 3 ori.

Doza de întreținere

Se administrează pe cale intravenoasă o doză unică de 6-10 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi.

Mod de administrare

Teicoplanina trebuie administrată pe cale intravenoasă sau intramusculară. Injecția intravenoasă se poate administra fie în bolus într-un interval de timp de 3 până la 5 minute, fie în perfuzie cu durata de 30 de minute.

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

Pentru diareea și colita asociate infecției cu *Clostridium difficile* trebuie utilizată calea 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, și care uneori au fost 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, care includ șocul anafilactic letal.

Cu toate acestea, antecedentele personale de „sindrom al omului roșu” la vancomicină nu constituie o contraindicație privind 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 scăderea ratei perfuziei poate duce la remiterea acestor reacții. Reacțiile asociate perfuziei pot fi limitate dacă doza zilnică se administrează în perfuzie cu durata de 30 de minute, în loc de injecție în bolus.

Reacții adverse buloase severe

La administrarea teicoplaninei, au fost raportate reacții la nivelul pielii care pot pune viața în pericol sau care pot fi chiar letale, precum sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). Dacă sunt prezente simptome sau semne de SSJ sau NET (de exemplu, erupție pe piele cu evoluție progresivă, adesea cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor), tratamentul cu teicoplanină trebuie întrerupt imediat.

Spectrul de activitate antibacteriană

Teicoplanina are un spectru limitat al activității antibacteriene (*Gram-pozitiv*). Nu este adecvată pentru utilizare în monoterapie în tratamentul anumitor tipuri de infecții cu excepția cazului în care germele patogen este deja identificat și cu sensibilitate cunoscută, sau a cazului în care există o suspiciune mare că germele(germenii) patogen(i) cel mai probabil implicat(ți) are (au) sensibilitate crescută la 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) trebuie monitorizați cu atenție 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 nefrototoxic 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 nefrottoxice, 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. În cazul apariției suprainfecției în timpul tratamentului, trebuie aplicate măsurile adecvate.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 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 alte medicamente cu potențial nefrototoxic și/sau neurotoxic/ototoxic cunoscut. Acestea 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 la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3): la șobolan a existat creșterea incidenței fetușilor morți la naștere și a mortalității neonatale. 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 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 continuare/întrerupere a alăptării sau continuare/întrerupere a tratamentului cu teicoplanină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu teicoplanină pentru mamă.

Fertilitatea

Studiile privind reproducerea la animale nu au evidențiat afectarea fertilității.

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

Teicoplanină DEMO are o influență minoră 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); 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 (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1.000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1.000)	Foarte rare (<1/10.000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Abces		Suprainfecție (dezvoltarea microorganismelor rezistente)
Tulburări hematologice și limfatică		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, pierderea 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	Erupecie 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, eritem polimorf, angioedem, dermatită exfoliativă, urticarie (vezi pct. 4.4)

Tulburări renale și ale căilor urinare		Creatinină serică crescută			Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi mai jos descrierea reacțiilor adverse selectate)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere, febră				Abces la locul injecției, frisoane (rigiditate musculară)
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor transaminazelor (modificări tranzitorii ale 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 a unor doze foarte mari la pacienții copii. În cazul unui nou-născut cu vârsta de 29 de zile, la care s-au administrat 400 mg teicoplanină pe cale intravenoasă (95 mg/kg), a apărut agitația.

Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului cu teicoplanină trebuie să fie simptomatic.

Teicoplanina nu se elimină prin hemodializă, se elimină numai treptat prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antibacteriene, glicopeptide antibacteriene, codul ATC: J01XA02

Mecanism de acțiune

Teicoplanina inhibă creșterea microorganismelor sensibile prin interferarea cu biosinteza peretelui celular într-un loc diferit față de antibioticele beta-lactamice. Sinteza peptidoglicanului este blocată prin legarea specifică la capetele D-alanil-D-alanină ale peptidoglicanului.

Mecanism de rezistență

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, scăzând astfel afinitatea pentru vancomicină. Enzimele responsabile sunt lactat o dehidrogenază D nou sintetizată, sau ligază.
- Scăderea sensibilității sau rezistența stafilococilor la teicoplanină se bazează pe producerea în exces a precursorilor de mureină, la 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 ale testelor de sensibilitate

Criteriile de interpretare a CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru testele de sensibilitate 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

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 în funcție de zona geografică și în timp pentru anumite specii, și este oportună existența unor informații privind rezistența locală, în special când trebuie tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa

natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în tratamentul câtorva tipuri de infecții, este discutabilă.

Specii frecvent sensibile

Bacterii aerobe Gram-pozitive

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (inclusiv tulpini rezistente la meticilină)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Streptococi din grupul C și G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococi din grupul *viridans*^{a b}

Bacterii anaerobe Gram-pozitive

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă

Bacterii aerobe Gram-pozitive

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.

^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 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 valoarea C_{trough} este de obicei mai mare de 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_{trough} 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_{trough} 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_{trough} sunt cuprinse între 18 și 30 mg/l.

Atunci când se administrează pe cale orală, teicoplanina nu se absoarbe din tractul gastrointestinal. 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, fiind recuperată numai din materii 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_{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 țesutul pulmonar, miocard și țesutul osos, cu un raport al concentrațiilor din țesut/plasmă mai mare de 1. În lichidul din veziculele formate, 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 rată ca pentru plasmă. În lichidul pleural și 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 metabolizarea scăzută. Apar doi metabolizi posibil prin hidroxilare, ceea ce 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 din materiile fecale (din bila excretată) 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 corp/oră și un clearance renal cuprins între 8 și 12 ml/kg corp/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-ul total și renal pentru teicoplanină depind de clearance-ul creatininei.

• *Pacienți vârstnici:*

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

- *Copii și adolescenți:*

Față de pacienții adulți, se observă un clearance total mai mare (15,8 ml/kg corp/oră la nou-născuți, 14,8 ml/kg corp/oră la vârsta medie de 8 ani) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai scurt (40 ore la nou-născuți; 58 ore la 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, efecte care sunt dependente de doză și reversibile. Studiile care au evaluat potențialul de a cauza ototoxicitate la cobai indică faptul că este posibilă o afectare ușoară a funcției cohleare și vestibulare, în absența afectării morfologice.

Administrarea subcutanată de teicoplanină în doze de până la 40 mg/kg corp/zi nu a afectat fertilitatea la masculii și femelele de șobolan. În studiile de dezvoltare embrionară și fetală nu au fost observate malformații după administrarea subcutanată a dozelor de până la 200 mg/kg corp/zi la șobolan și după administrarea intramusculară a dozelor de până la 15 mg/kg corp/zi la iepure. Cu toate acestea, la șobolan a existat o incidență crescută a fetușilor morți la naștere la doze de 100 mg/kg corp/zi și peste, și a mortalității neonatale la doze de 200 mg/kg corp/zi. Acest efect nu a fost raportat la doze de 50 mg/kg corp/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 utilizarea subcutanată a dozelor de până la 40 mg/kg corp/zi.

Teicoplanina nu a demonstrat sub nicio formă capacitatea de a cauza antigenicitate (la șoarece, cobai sau iepure), genotoxicitate sau reacție alergică 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 medicamente antibiotice, aceste medicamente 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 și solventului pentru soluție injectabilă/perfuzabilă sau soluție orală:

3 ani

Perioada de valabilitate a soluției reconstituite:

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

Perioada de valabilitate a soluției reconstituite și diluate ulterior:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite și preparate conform recomandărilor a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2 până la 8 °C și suplimentar pentru încă 24 de ore la 2 până la 8 °C după diluarea în continuare până la concentrația finală, cuprinsă între 4 mg/ml și 20 mg/ml.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere și solvent ambalate pentru vânzare:

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

Ambalaj primar:

Teicoplanină 200 mg este ambalat în flacoane din sticlă de tip I cu volum util de 10 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutlic (tip I) și sigilate cu capsă din aluminiu și sigiliu detașabil din plastic.

Teicoplanină 400 mg este ambalat în flacoane din sticlă de tip I cu volum util de 22 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutlic (tip I) și sigilate cu capsă din aluminiu și sigiliu detașabil din plastic.

Apa pentru preparate injectabile (solvent) este ambalată în fiole din sticlă transparentă de tip I cu volum nominal > 5 ml sau în fiole din polipropilenă cu vârf detașabil prin răsucire și volum nominal ≥ 3 ml.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 flacon a câte 200 mg și 1 fiolă a câte 3 ml solvent

Cutie cu 10 flacoane a câte 200 mg și 10 fiole a câte 3 ml solvent

Cutie cu 1 flacon a câte 400 mg și 1 fiolă a câte 3 ml solvent

Cutie cu 10 flacoane a câte 400 mg și 10 fiole a câte 3 ml solvent

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 numai pentru o singură utilizare. Eliminați orice soluție neutilizată.

Reconstituirea/diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice.

Soluția trebuie controlată vizual pentru particule vizibile sau modificări de culoare. Trebuie utilizată numai soluția limpede și lipsită de particule vizibile.

Prepararea soluției reconstituite:

- Injectați lent 3 ml de solvent furnizat în flaconul cu pulbere.
- Rotiți ușor flaconul între palme până când pulberea se dizolvă complet. Soluția care spumează trebuie lăsată în repaus aproximativ 15 minute. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, de culoare gălbuie.

Conținutul nominal de teicoplanină din flacon	200 mg	400 mg
Volumul flaconului cu pulbere	10 ml	22 ml
Volumul care poate fi extras din fiola cu solvent pentru reconstituire	3 ml	3 ml
Volumul care conține doza nominală de teicoplanină (extrasă cu o seringă de 5 ml, prevăzută cu un ac de calibru 23G)	3,0 ml	3,0 ml

pH: 7,2 - 7,8

Osmolalitate: 264 – 275 mOsm/kg (pentru 200 mg) și 285 – 305 mOsm/kg (pentru 400 mg)

Prin urmare, soluțiile reconstituite sunt izotonice și nu necesită diluare suplimentară înainte de administrare.

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

Prepararea soluției diluate înainte de perfuzie:

Teicoplanină 200 mg și 400 mg poate fi administrată în următoarele soluții pentru perfuzie cu o concentrație finală între 4 mg/ml și 20 mg/ml:

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

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY

21st Km National Road Athens–Lamia,

14568 Krioneri, Attiki, Grecia

T: +30 210 8161802, F: +30 2108161587

8. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16447/2026/01 ambalaj cu 1 flacon de 200 mg și 1 fiolă din sticlă cu 3 ml solvent

16447/2026/02 ambalaj cu 10 flacoane a câte 200 mg și 10 fiole din sticlă a câte 3 ml solvent

16447/2026/03 ambalaj cu 1 flacon de 200 mg și 1 fiolă din plastic cu 3 ml solvent
16447/2026/04 ambalaj cu 10 flacoane a câte 200 mg și 10 fiole din plastic a câte 3 ml solvent

16448/2026/01 ambalaj cu 1 flacon de 400 mg și 1 fiolă din sticlă cu 3 ml solvent
16448/2026/02 ambalaj cu 10 flacoane a câte 400 mg și 10 fiole din sticlă a câte 3 ml solvent
16448/2026/03 ambalaj cu 1 flacon de 400 mg și 1 fiolă din plastic cu 3 ml solvent
16448/2026/04 ambalaj cu 10 flacoane a câte 400 mg și 10 fiole din plastic a câte 3 ml solvent

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2026.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026