

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

TEIKOPLANIN AptaPharma 200 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje  
TEIKOPLANIN AptaPharma 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg teikoplanina; to ustreza najmanj 200.000 i.e.  
Po rekonstituciji bo raztopina vsebovala 200 mg teikoplanina v 3,0 ml.

Ena viala vsebuje 400 mg teikoplanina; to ustreza najmanj 400.000 i.e.  
Po rekonstituciji bo raztopina vsebovala 400 mg teikoplanina v 3,0 ml.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij

Ena viala zdravila Teikoplanin AptaPharma 200 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje približno 10 mg natrija.

Ena viala zdravila Teikoplanin AptaPharma 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje približno 10 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje: gobasta, homogena masa slonokoščene barve.

Vehikel: bistra, brezbarvna tekočina.

Teikoplanin 200 mg rekonstituirana raztopina: rahlo rjavkasta, opalescentna raztopina  
Teikoplanin 400 mg rekonstituirana raztopina: rjavkasta, opalescentna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teikoplanin AptaPharma je indicirano pri odraslih in otrocih od rojstva za parenteralno zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- v bolnišnici dobljena pljučnica,
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- zapletene okužbe sečil,
- infekcijski endokarditis,
- peritonitis, povezan s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo CAPD,
- bakteriemija, ki se pojavi v zvezi s katero od zgoraj naštetih indikacij.

Zdravilo Teikoplanin AptaPharma je indicirano tudi za alternativno peroralno zdravljenje driske in kolitisa, povezanih z okužbo s *Clostridium difficile*.

Teikoplanin je treba uporabiti v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili, kadar je to primerno. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja je treba prilagoditi glede na vrsto in izrazitost osnovne okužbe, bolnikov klinični odziv ter dejavnike, povezane z bolnikom, kot sta na primer starost in delovanje ledvic.

### Merjenje koncentracije v serumu

Najnižjo koncentracijo teikoplanina v serumu je treba kontrolirati v stanju dinamičnega ravnovesja po dokončanju sheme polnilnih odmerkov in tako preveriti, da je bila dosežena minimalna najnižja koncentracija v serumu:

- Za večino grampozitivnih okužb so izmerili najnižjo koncentracijo teikoplanina vsaj 10 mg/l s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*) in vsaj 15 mg/l s fluorescenčnim polarizacijskim imunskim preskusom (FPIA– *Fluorescence Polarization Immunoassay*).
- Za endokarditis in druge hude okužbe: najnižja koncentracija teikoplanina 15-30 mg/l izmerjena s HPLC ali 30-40 mg/l s FPIA.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba najnižjo koncentracijo teikoplanina v serumu kontrolirati vsaj enkrat na teden, da bi preverili stabilnost te koncentracije.

### Odrasli in starejši bolniki z normalnim delovanjem ledvic

<i>Indikacije</i>	<b>Polnilni odmerek</b>		<b>Vzdrževalni odmerek</b>	
	<b>Shema polnilnih odmerkov</b>	<b>Ciljna najnižja koncentracija od 3. do 5. dne</b>	<b>Vzdrževalni odmerek</b>	<b>Ciljna najnižja koncentracija med vzdrževanjem</b>
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv - Pljučnica - Zapletene okužbe sečil	6 mg/kg telesne mase na 12 ur za 3 intravenske ali intramuskularne aplikacije	>15 mg/l <sup>1</sup>	6 mg/kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	>15 mg/l <sup>1</sup> enkrat na teden
- Okužbe kosti in sklepov	12 mg/kg telesne mase na 12 ur za 3 do 5 intravenskih aplikacij	>20 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	>20 mg/l <sup>1</sup>
- Infekcijski endokarditis	12 mg/kg telesne mase na 12 ur za 3 do 5 intravenskih aplikacij	30-40 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	>30 mg/l <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Merjena s FPIA

Odmerek je treba prilagoditi telesni masi ne glede na to, kolikšna je bolnikova telesna masa.

### Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na klinični odziv. Za infekcijski endokarditis po navadi velja za primerno uporaba vsaj 21 dni. Zdravljenje ne sme trajati več kot 4 mesece.

### Kombinirano zdravljenje

Teikoplanin ima omejen spekter protibakterijskega delovanja (Grampozitiven). Ni primeren za monoterapijo nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja močan sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s teikoplaninom.

### Driska in kolitis, povezana z okužbo s *Clostridium difficile*

Priporočeni odmerek je od 100 do 200 mg peroralno dvakrat na dan v trajanju od 7 do 14 dni.

#### Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagoditi, če bolnik nima okvare ledvic (glejte spodaj).

#### Odrasli in starejši bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi do četrtega dne zdravljenja; tedaj je treba odmerjanje prilagoditi tako, da je vzdrževana najnižja koncentracija v serumu vsaj 10 mg/l, kadar je izmerjena s HPLC, ali vsaj 15 mg/l, kadar je izmerjena po metodi FPIA.

Po 4. dnevu zdravljenja:

- Pri blagi do zmerni insuficienci ledvic (očistek kreatinina 30-80 ml/min): vzdrževalni odmerek je treba prepoloviti, bodisi z uporabo odmerka na dva dni bodisi z uporabo pol tega odmerka enkrat na dan.
- Pri hudi insuficienci ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) in bolniki na hemodializi: odmerek mora biti eno tretjino običajnega, bodisi z uporabo uvodnega posameznega odmerka vsak tretji dan bodisi z uporabo ene tretjine tega odmerka enkrat na dan.

Hemodializa ne odstrani teikoplanina.

#### Bolniki na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD)

Po enkratnem intravenskem polnilnem odmerku 6 mg/kg telesne mase je treba dati 20 mg/l v vsako vrečko dializne tekočine prvi teden, 20 mg/l v vsako drugo vrečko drugi teden in 20 mg/l v vrečko za čez noč tretji teden.

#### Pediatrična populacija

Priporočila za odmerjanje so pri odraslih in otrocih po 12. letu enaka.

#### Novorojenčki in dojenčki do starosti 2 mesecev:

##### *Polnilni odmerek*

Enkratni odmerek 16 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji prvi dan.

##### *Vzdrževalni odmerek*

Enkratni odmerek 8 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji enkrat na dan.

#### Otroci (od 2 mesecev do 12 let):

##### *Polnilni odmerek*

En odmerek 10 mg/kg telesne mase intravensko na 12 ur; to je treba ponoviti 3-krat.

##### *Vzdrževalni odmerek*

En odmerek 6-10 mg/kg telesne mase intravensko enkrat na dan.

#### Način uporabe

Teikoplanin je treba uporabljati intravensko ali intramuskularno. Intravensko injekcijo je mogoče dati v bolusu v 3 do 5 minutah ali v 30-minutni infuziji.

Pri novorojenčkih se sme zdravilo le infundirati.

V primeru driske ali kolitisa, povezanih z okužbo s *Clostridium difficile*, je treba uporabiti peroralno pot.

Za navodila o pripravi in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za teikoplanin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Teikoplanina se ne sme uporabljati intraventricularno.

#### Preobčutljivostne reakcije

V povezavi s teikoplaninom so bile opisane resne, življenje ogrožujoče preobčutljivostne reakcije, včasih s smrtnim izidom (npr. anafilaktični šok). Če se pojavi alergijska reakcija na teikoplanin, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe. Teikoplanin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za vankomicin, kajti pojavijo se lahko navzkrižne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom.

Anamneza "sindroma rdečega moža" med uporabo vankomicina ni kontraindikacija za uporabo teikoplanina.

#### Z infundiranjem povezane reakcije

V redkih primerih so (celo že po prvem odmerku) opazali sindrom rdečega moža (skupek simptomov, ki vključuje srbenje, urtikarijo, eritem, angionevrotični edem, tahikardijo, hipotenzijo, dispnejo). Te reakcije lahko izginejo po prekinitvi ali upočasnitvi infundiranja. Z infundiranjem povezane reakcije je mogoče omejiti, če dnevni odmerek ni uporabljen v bolusni injekciji, temveč je infundiran v obdobju 30 minut.

#### Hude kožne neželene reakcije

Med uporabo teikoplanina so bile opisane hude kožne neželene reakcije (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenje ogrožujoče ali celo smrtne (glejte poglavje 4.8). Med uporabo teikoplanina je bila opisana tudi akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij (npr. napredujočim kožnim izpuščajem, pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici, pustuloznim izpuščajem ali kakšnim drugim znakom kožne preobčutljivosti) ter skrbno nadzorovati. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba teikoplanin prenehati uporabljati in razmisliti je treba o drugačnem zdravljenju.

#### Spekter protibakterijskega delovanja

Teikoplanin ima omejen spekter protibakterijskega delovanja (*grampozitivni*). Ni primeren za monoterapijo nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja močan sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s teikoplaninom.

Za racionalno uporabo teikoplanina je treba upoštevati bakterijski spekter delovanja, varnostne značilnosti in primernost standardnega protibakterijskega zdravljenja za zdravljenje posameznega bolnika. Skladno s tem se pričakuje, da se bo teikoplanin večinoma uporabljal za zdravljenje hudih okužb pri bolnikih, za katere je standardno protibakterijsko delovanje ocenjeno kot neprimerno.

#### Trombocitopenija

Med uporabo teikoplanina so poročali o trombocitopeniji (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem so potrebni redni hematološki pregledi, vključno s celotno krvno sliko.

#### Nefrotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s teikoplaninom, so poročali o nefrotoksičnosti in ledvični odpovedi (glejte poglavje 4.8). Bolnike z insuficienco ledvic, bolnike, ki prejemajo teikoplanin po shemi z visokim polnilnim odmerkom, ter bolnike, ki prejemajo teikoplanin skupaj ali zapored z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi, kolistinom, amfotericinom B, ciklosporinom, cisplatinom), je treba skrbno kontrolirati in opraviti morajo preiskave sluha (glejte »Ototoksičnost« spodaj).

Ker se teikoplanin v glavnem izloča skozi ledvice, je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek teikoplanina prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Ototoksičnost

Tako kot med uporabo drugih glikopeptidov je tudi pri bolnikih, zdravljenih s teikoplaninom, opisana ototoksičnost (naglušnost in tinitus) (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki se jim med zdravljenjem s

teikoplaninom pojavijo znaki ali simptomi okvare sluha ali motenj notranjega ušesa, je treba skrbno oceniti in kontrolirati, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja in pri bolnikih z insuficienco ledvic. Bolnike, ki teikoplanin prejemajo skupaj ali zapored z drugimi potencialno nevrotoksičnimi in/ali nevrotoksičnimi/ototoksičnimi zdravili (npr. aminoglikozidi, kolistinom, amfotericinom B, ciklosporinom, cisplatinom, furosemidom ali etakrinsko kislino), je treba skrbno spremljati; če se jim sluh poslabša, je treba oceniti korist zdravljenja s teikoplaninom.

Posebna previdno je treba teikoplanin uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z ototoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi zdravili. V takšnem primeru je priporočljivo izvajati redne hematološke preiskave ter preiskave delovanja jeter in ledvic.

#### Superinfekcije

Tako kot med uporabo drugih antibiotikov se lahko tudi med uporabo teikoplanina razrastejo neobčutljivi organizmi, zlasti če je njegova uporaba dolgotrajna. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

Teikoplanin AptaPharma 200 mg in 400 mg:

To zdravilo vsebuje 10 mg (0,43 mmol) natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Raztopine teikoplanina in aminoglikozidov niso kompatibilne in se jih za injiciranje ne sme mešati; kompatibilne pa so v dializni tekočini in se jih sme prosto uporabljati za zdravljenje peritonitisa, povezanega s CAPD.

Teikoplanin je treba previdno uporabljati skupaj ali v zaporedju z drugimi nefrotoksičnimi in/ali nevrotoksičnimi/ototoksičnimi zdravili. Mednje spadajo npr. aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid in etakrinska kislina (glejte poglavje 4.4, »Nefrotoksičnost« in »Ototoksičnost«). Vendar pa ni dokazov o sinergistični toksičnosti v kombinacijah s teikoplaninom.

V kliničnih študijah so teikoplanin dajali številnim bolnikom, ki so že prejeli različna zdravila, vključno z drugimi antibiotiki, antihipertenzivi, anestetiki, zdravili za srce in antidiabetičnimi zdravili, ne da bi se pojavila kakšna neželena medsebojna delovanja.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi teikoplanina pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3): pri podganah so ugotovili večjo incidenco mrtvorojenosti in neonatalne umrljivosti. Morebitno tveganje za človeka ni znano.

Zato se teikoplanina med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potrebno. Možnega tveganja za okvaro notranjega ušesa in okvaro ledvic pri plodu ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

#### Dojenje

Ni znano, ali se teikoplanin pri človeku izloča v materino mleko. Informacij o izločanju teikoplanina v mleko pri živalih ni. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja s teikoplaninom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja s teikoplaninom za mater.

#### Plodnost

Študije sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale okvare plodnosti.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Teikoplanin AptaPharma ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Teikoplanin lahko povzroči omotico in glavobol. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji se lahko poslabša. Bolniki, ki se jim pojavijo takšni neželeni učinki, ne smejo voziti in upravljati s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo pojavnostjo kot pri placebo in pri več kot enem bolniku, in sicer po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )	Zelo redki ( $< 1/10.000$ )	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			absces		superinfekcija (razrast neobčutljivih organizmov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija			agranulocitoza, nevtropenija, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema		anafilaktična reakcija (anafilaksija) (glejte poglavje 4.4)			neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja		omotica, glavobol			konvulzije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		naglušnost, izguba sluha (glejte poglavje 4.4), tinitus, vestibularne motnje			
Žilne bolezni		flebitis			tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem			
Bolezni prebavil		driska, bruhanje, navzea			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eritem, srbenje		sindrom rdečega moža (npr. zardevanje)		toksična epidermalnekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna

			zgornjega dela telesa) (glejte poglavje 4.4).		generalizirana eksantematозна pustuloza, multiformni eritem, angioedem, eksfoliativni dermatitis, urtikarija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil		zvišanje kreatinina v krvi			odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) (glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj)*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine, pireksija				absces na mestu injiciranja, mrzlica
Preiskave		zvišanje transaminaz (prehodna nenormalnost transaminaz), zvišanje alkalne fosfataze v krvi (prehodna nenormalnost alkalne fosfataze),			

#### Opis izbranih neželenih učinkov

\* Na podlagi poročil iz literature je ocenjeni delež nefrotoksičnosti pri bolnikih, ki prejemajo shemo z majhnim polnilnim odmerkom (povprečno 6 mg/kg dvakrat na dan), ki mu sledi vzdrževalni odmerek povprečno 6 mg/kg enkrat na dan, približno 2 %.

V opazovalni študiji varnosti po odobritvi dovoljenja za promet z zdravilom pri 300 bolnikih s povprečno starostjo 63 let (zdravljenih zaradi okužbe kosti in sklepov, endokarditisa ali drugih hudih okužb), ki so prejeli shemo z velikim polnilnim odmerkom 12 mg/kg dvakrat na dan (in so mediano prejeli 5 polnilnih odmerkov), ki mu je sledil vzdrževalni odmerek 12 mg/kg enkrat na dan, je bil opaženi delež potrjene nefrotoksičnosti v prvih 10 dneh 11,0 % (95 % IZ = [7,4 %; 15,5 %]). Kumulativni delež nefrotoksičnosti od začetka zdravljenja do 60 dni po zadnjem odmerku je bil 20,6 % (95 % IZ = [16,0 %; 25,8 %]). Pri bolnikih, ki so prejeli več kot 5 velikih polnilnih odmerkov 12 mg/kg dvakrat na dan, ki jim je sledil vzdrževalni odmerek 12 mg/kg enkrat na dan, je bil opaženi kumulativni delež nefrotoksičnosti od začetka zdravljenja do 60 dni po zadnjem odmerku 27 % (95 % IZ = [20,7 %; 35,3 %]) (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si



## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Opisani so primeri nenamerne uporabe prekomernih odmerkov pri pediatričnih bolnikih. V enem primeru se je pojavila agitacija pri 29 dni starem novorojenčku, ki je prejel 400 mg intravensko (95 mg/kg).

### Vodenje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja teikoplanina mora biti simptomatsko.

Teikoplanin se s hemodializo ne odstrani, s peritonealno dializo pa se odstrani le počasi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA 02

### Mehanizem delovanja

Teikoplanin zavira rast občutljivih organizmov tako, da ovira biosintezo celične stene na drugih mestih kot betalaktami. Sintezo peptidoglikanov blokira s specifično vezavo na D-alanil-D-alaninske skupine.

### Mehanizem odpornosti

Odpornost proti teikoplaninu lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

- Spremenjena zgradba cilja: Ta oblika odpornosti se je pojavila zlasti pri *Enterococcus faecium*. Sprememba temelji na zamenjavi terminalnega D-alanin-D-alaninskega dela aminokislinske verige v mureinskem predhodniku z D-Ala-D-laktatom; to zmanjša afiniteto za vankomicin. Odgovorni encim je novosintetizirana D-laktat-dehidrogenaza ali ligaza.
- Manjša občutljivost ali odpornost stafilokokov na teikoplanin temelji na prekomerni tvorbi mureinskih predhodnikov, na katere se veže teikoplanin.

Pojavi se lahko navzkrižna odpornost med teikoplaninom in glikoproteinom vankomicinom. Številni enterokoki, odporni proti vankomicinu, so občutljivi za teikoplanin (fenotip Van-B).

### Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejne vrednosti MIC po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), verzija 11.0, 1. januar 2021, so prikazane v naslednji preglednici:

Mikroorganizem	Občutljivi	Odporni
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza-negativni stafilokoki	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G <sup>a</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokoki skupine viridans <sup>a</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Gram pozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Mejne vrednosti PK/PD (ki niso povezane z vrsto)	IE	IE

<sup>a</sup> Neobčutljivi izolati so redki ali pa še niso prijavljeni. Rezultat testa identifikacije in protimikrobne občutljivosti na vsakem takem izolatu je treba potrditi in izolat poslati v referenčni laboratorij.

### Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Antimikrobna aktivnost teikoplanina je ključno odvisna od trajanja časa, med katerim je koncentracija snovi višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) patogena.

### Občutljivost

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Glede na potrebe je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

<p><b>Pogosto občutljive vrste</b></p> <p><b>Aerobne grampozitivne bakterije</b> <i>Corynebacterium jeikeium</i><sup>a</sup> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (vključno s sevi, odpornimi proti meticilinu) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i><sup>a</sup> (Streptokoki skupin C in G) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokoki v skupini viridans<sup>a b</sup></p> <p><b>Anaerobne grampozitivne bakterije</b> <i>Clostridium difficile</i><sup>a</sup> <i>Peptostreptococcus spp.</i><sup>a</sup></p>
<p><b>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</b></p> <p><b>Aerobne grampozitivne bakterije</b> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i></p>
<p><b>Inherentno odporne bakterije</b> Vse gramnegativne bakterije</p> <p><b>Druge bakterije</b> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i></p>

- a* Ob objavi preglednic ni bilo na voljo trenutnih podatkov. Primarna literatura, standardna dela in priporočila za zdravljenje predpostavljajo občutljivost.
- b* Skupen izraz za heterogeno skupino vrst streptokokov. Delež odpornosti se lahko razlikuje glede na dejansko vrsto streptokoka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Teikoplanin se daje parenteralno (intravensko ali intramuskularno). Po intramuskularni uporabi je biološka uporabnost teikoplanina (v primerjavi z intravensko uporabo) skoraj popolna (90 %). Po šestih dneh intramuskularne uporabe 200 mg je povprečna (standardni odklon) največja koncentracija teikoplanina ( $C_{max}$ ) 12,1 (0,9) mg/l in je dosežena 2 uri po dajanju zdravila.

Po polnilnem odmerku 6 mg/kg intravensko na 12 ur, je po 3 do 5 aplikacijah  $C_{max}$  od 60 do 70 mg/l in  $C_{najnižja}$  običajno nad 10 mg/l. Po polnilnem odmerku 12 mg/kg intravensko na 12 ur, je po 3 aplikacijah ocenjena povprečna  $C_{max}$  okrog 100 mg/l, ocenjena povprečna  $C_{najnižja}$  pa 20 mg/l.

Po vzdrževalnem odmerku 6 mg/kg enkrat na dan je  $C_{max}$  približno 70 mg/l in  $C_{najnižja}$  približno

15 mg/l. Po vzdrževalnem odmerku 12 mg/kg enkrat na dan so vrednosti  $C_{najnižja}$  od 18 do 30 mg/l. Po peroralnem dajanju se teikoplanin ne absorbira iz prebavil. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 250 ali 500 mg pri zdravih osebah se teikoplanin ni pojavil v serumu ali urinu, temveč le v blatu (približno 45 % uporabljenega odmerka) kot nespremenjeno zdravilo.

#### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v serumu pri človeku je od 87,6 do 90,8 %, brez variabilnosti v odvisnosti od koncentracije teikoplanina. Teikoplanin je v glavnem vezan na človeški serumski albumin.

Teikoplanin se ne porazdeli v eritrocite.

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ) je od 0,7 do 1,4 l/kg. Najvišjo vrednost  $V_{ss}$  so ugotovili v novejših študijah, v katerih je obdobje vzorčenja presegalo 8 dni.

Teikoplanin se porazdeli predvsem v pljuča, miokard in kostno tkivo; razmerje tkivo/serum presega 1. V tekočini mehurjev, sinovijski tekočini in peritonealni tekočini je bilo razmerje tkivo/serum od 0,5 do 1. Iz peritonealne tekočine se teikoplanin odstranjuje enako hitro kot iz seruma. V pleuralni tekočini in podkožnem maščevju je razmerje tkivo/serum med 0,2 in 0,5. Teikoplanin težko prodre v cerebrospinalno tekočino.

#### Biotransformacija

Glavna spojina v plazmi in urinu je nespremenjeni teikoplanin; to kaže na minimalno presnovo. Nastaneta dva presnovka (verjetno s hidrosilacijo), ki predstavljata od 2 do 3 % uporabljenega odmerka.

#### Izločanje

Nespremenjeni teikoplanin se v glavnem izloči v urinu (80 % v 16 dneh), 2,7 % uporabljenega odmerka pa se pojavi v blatu (preko izločanja v žolč) v 8 dneh po aplikaciji.

V najnovejših študijah, v katerih je vzorčenje krvi trajalo okrog 8 do 35 dni, je bil eliminacijski razpolovni čas teikoplanina od 100 do 170 ur.

Teikoplanin ima nizek celotni očistek v razponu od 10 do 14 ml/h/kg in ledvični očistek v razponu od 8 do 12 ml/h/kg; to kaže, da se teikoplanin v glavnem izloči z ledvičnimi mehanizmi.

#### Linearnost

Farmakokinetika teikoplanina je bila v razponu odmerkov od 2 do 25 mg/kg linearna.

#### Posebne skupine bolnikov

- *Okvara ledvic:*

Ker se teikoplanin izloča skozi ledvice, se njegovo izločanje zmanjšuje v skladu s stopnjo okvare ledvic. Celotni in ledvični očistek teikoplanina sta odvisna od očistka kreatinina.

- *Starejši bolniki:*

V starejši populaciji se farmakokinetika teikoplanina ne spremeni razen v primeru okvare ledvic.

- *Pediatrična populacija*

V primerjavi z odraslimi bolniki so opazili večji celotni očistek (15,8 ml/h/kg pri novorojenčkih, 14,8 ml/h/kg za povprečno starost 8 let) in krajši eliminacijski razpolovni čas (40 ur pri novorojenčkih, 58 ur pri 8-letnikih).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Po ponavljajoči se parenteralni uporabi pri podganah in psih so opazili vplive na ledvice; izkazalo se je, da so ti vplivi odvisni od odmerka in reverzibilni. Študije za preučitev možnosti za ototoksičnost pri morskih prašičkih kažejo, da se lahko pojavi blaga okvara kohlearnega in vestibularnega delovanja, in sicer v odsotnosti morfološke okvare.

Subkutana uporaba teikoplanina v odmerkih do 40 mg/kg/dan pri podganah ni vplivala na plodnost samcev in samic. V študijah embriofetalnega razvoja niso opazili malformacij po subkutani uporabi odmerkov do 200 mg/kg/dan pri podganah in po intramuskularni uporabi odmerkov do 15 mg/kg/dan pri kuncih. Vendar pa se je pri podganah pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več povečala

incidenca mrtvoskotenosti in pri 200 mg/kg/dan neonatalna umrljivost. Tega učinka niso zabeležili s 50 mg/kg/dan. Peri- in postnatalna študija pri podganah ni pokazala vpliva na plodnost generacije F1 ali na preživetje in razvoj generacije F2 po subkutani uporabi odmerkov do 40 mg/kg/dan.

Teikoplanin ni pokazal potenciala za antigenost (pri miših, morskih prašičkih ali kuncih), genotoksičnost ali lokalno draženje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Vehikel  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Teikoplanin in aminoglikozidi ob neposrednem mešanju niso združljivi, zato se jih pred injiciranjem ne sme mešati.

Če je teikoplanin uporabljen v kombiniranem zdravljenju z drugimi antibiotiki, je pripravek treba aplicirati ločeno.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti praška, kot je pakiran za prodajo:  
3 leta.

Rok uporabnosti raztopine po rekonstituciji:  
Kemična in fizikalna stabilnost raztopine po rekonstituciji sta dokazano 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.  
Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja do uporabe odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Rok uporabnosti redčenega zdravila:  
Kemična in fizikalna stabilnost raztopine redčene skladno s priporočili sta dokazano 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.  
Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja do uporabe odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Prašek pakiran za prodajo:  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega /redčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Primarna ovojnina:

Liofilizirano zdravilo je pakirano v:

#### *Teikoplanin AptaPharma 200 mg*

10 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume tipa I in aluminijasto zaporko s polipropilenskim pokrovčkom ("flip off" zaporka) modre barve.

Priloženo topilo je 3,2 ml vode za injekcije, pakirano v ampuli iz brezbarvnega stekla tipa I.

#### *Teikoplanin AptaPharma 400 mg*

20 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume tipa I in aluminijasto zaporko s polipropilenskim pokrovčkom ("flip off" zaporka) rdeče barve.

Priloženo topilo je 3,2 ml vode za injekcije, pakirano v ampuli iz brezbarvnega stekla tipa I.

### Velikosti pakiranj:

- 1 viala s praškom in 1 ampula z vehiklom v kartonski škatli
- 10 x (1 viala s praškom in 1 ampula z vehiklom v kartonski škatli)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

### Priprava raztopine:

- Počasi injicirajte celotno količino priloženega vehikla v vialo s praškom.
- Vialo nežno vrtite med dlanmi, dokler ni prašek povsem raztopljen. Če raztopina postane penasta, jo je treba pustiti stati približno 15 minut. Uporabiti smete le bistro raztopino rjavkaste barve.

Pripravljena raztopina bo vsebovala 200 mg teikoplanina v 3,0 ml ali 400 mg teikoplanina v 3,0 ml. Končna raztopina je izotonična s plazmo in ima pH 7,2-7,8.

Nominalna količina teikoplanina v viali	200 mg	400 mg
Prostornina viala s praškom	10 ml	20 ml
Količina, ki jo je mogoče izvleči iz ampule z vehiklom za pripravo	3,14 ml	3,14 ml
Količina, ki vsebuje nominalen odmerek teikoplanina (izvlečeno s 5-ml brizgo in iglo 23 G)	3,0 ml	3,0 ml

Pripravljeno raztopino se lahko injicira neposredno, lahko pa se jo dodatno razredči, ali pa se daje peroralno.

### Priprava razredčene raztopine pred infundiranjem:

Zdravilo Teikoplanin AptaPharma se lahko uporabi v naslednjih raztopinah za infundiranje:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerjeva raztopina
- Ringerjev laktat raztopina
- 50 mg/ml (5 %) glukoza za injekcije
- 100 mg/ml (10 %) glukoza za injekcije
- raztopina natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 %) in glukoze 40 mg/ml (4 %)
- raztopina natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) in glukoze 50 mg/ml (5 %)

- raztopina za peritonealno dializo, ki vsebuje raztopino glukoze 13,6 mg/ml (1,36 %) ali 38,6 mg/ml (3,86 %).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/22/02918/001-004

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. 6. 2022

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 10. 2022