

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Teikoplanin AptaPharma 200 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Teikoplanin AptaPharma 400 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg teikoplanina, što odgovara najmanje 200 000 IU.
Nakon rekonstitucije, otopina će sadržavati 200 mg teikoplanina u 3,0 ml.

Jedna bočica sadrži 400 mg teikoplanina, što odgovara najmanje 400 000 IU.
Nakon rekonstitucije, otopina će sadržavati 400 mg teikoplanina u 3,0 ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij

Jedna bočica lijeka Teikoplanin AptaPharma 200 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 10 mg natrija.

Jedna bočica lijeka Teikoplanin AptaPharma 400 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 10 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju: spužvasti liofilizirani prašak boje bjelokosti.
Otapalo: bistra, bezbojna tekućina.

Teikoplanin 200 mg rekonstituirana otopina: blago smečkasta, opalescentna otopina
Teikoplanin 400 mg rekonstituirana otopina: smečkasta, opalescentna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teikoplanin AptaPharma je indiciran u odraslih osoba i djece od rođenja za parenteralno liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva,
- infekcije kostiju i zglobova,
- bolnička pneumonija,
- izvanbolnički stečena pneumonija,
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava,
- infektivni endokarditis,
- peritonitis povezan s kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom (CAPD),
- bakterijemija koja se javi udružena s bilo kojom od navedenih indikacija.

Teikoplanin AptaPharma je također indiciran kao alternativna peroralna terapija za liječenje proljeva i kolitisa izazvanih infekcijom bakterijom *Clostridium difficile*.

Kada je prikladno, teikoplanin treba primjenjivati u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima. Treba uzeti u obzir službene smjernice za pravilnu uporabu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu i trajanje liječenja treba prilagoditi prema vrsti i težini infekcije, kliničkom odgovoru bolesnika te čimbenicima povezanim s bolesnikom, poput dobi i bubrežne funkcije.

Mjerenje koncentracija u serumu

Po završetku udarnog režima doziranja treba pratiti najniže koncentracije teikoplanina u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kako bi se osiguralo postizanje minimalne najniže koncentracije u serumu:

- za većinu Gram-pozitivnih infekcija, najniže koncentracije teikoplanina moraju iznositi najmanje 10 mg/l mjereno metodom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC metodom) ili najmanje 15 mg/l mjereno metodom fluorescentne imunopolarizacije (engl. *Fluorescence Polarization Immunoassay*, FPIA).
- za endokarditis i druge teške infekcije, najniže koncentracije teikoplanina moraju iznositi 15-30 mg/l mjereno HPLC metodom ili 30-40 mg/l mjereno FPIA metodom.

Tijekom terapije održavanja, najniže koncentracije teikoplanina u plazmi mogu se određivati najmanje jedanput tjedno kako bi se osigurala njihova stabilnost.

Odrasli i stariji bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom

Indikacije	Udarna doza		Doza održavanja	
	Udarni režim doziranja	Ciljne najniže koncentracije od 3. do 5. dana	Doza održavanja	Ciljne najniže koncentracije tijekom terapije održavanja
- Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva - Pneumonija - Komplikirane infekcije mokraćnog sustava	6 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom prve 3 intravenske ili intramuskularne doze	>15 mg/l ¹	6 mg/kg tjelesne težine intravenski ili intramuskularno jedanput na dan	>15 mg/l ¹ jedanput tjedno
- Infekcije kostiju i zglobova	12 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom prvih 3-5 intravenskih doza	>20 mg/l ¹	12 mg/kg tjelesne težine intravenski ili intramuskularno jedanput na dan	>20 mg/l ¹
- Infektivni endokarditis	12 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom prvih 3-5 intravenskih doza	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg tjelesne težine intravenski ili intramuskularno jedanput na dan	>30 mg/l ¹

¹ mjereno FPIA metodom

Doza se mora prilagoditi tjelesnoj težini bez obzira na težinu bolesnika.

Trajanje liječenja

Odluku o trajanju liječenja treba donijeti na temelju kliničkog odgovora. Za infektivni endokarditis prikladnim se obično smatra liječenje u trajanju od najmanje 21 dana. Liječenje ne smije biti dulje od 4 mjeseca.

Kombinirana terapija

Teikoplanin ima ograničen raspon antimikrobnog djelovanja (Gram pozitivne bakterije). Nije prikladan kao monoterapija za liječenje određenih vrsta infekcija, osim ako je patogen već dokumentiran i zna se da je osjetljiv na teikoplanin ili u slučaju velike vjerojatnosti da bi najvjerojatniji patogen(i) mogao biti prikladan za liječenje teikoplaninom.

Proljev i kolitis izazvani infekcijom bakterijom *Clostridium difficile*

Preporučena doza je 100-200 mg peroralno dvaput na dan tijekom 7-14 dana.

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim u slučaju oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti u nastavku).

Odrasli i stariji bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom dozu ne treba prilagođavati do četvrtog dana liječenja, nakon čega doziranje treba prilagoditi kako bi se održala najniža koncentracija u serumu od najmanje 10 mg/l mjereno putem HPLC-a ili najmanje 15 mg/l mjereno FPIA metodom.

Nakon četvrtog dana liječenja:

- bolesnici s blagom i umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30-80 ml/min): dozu održavanja treba prepoloviti, bilo primjenom doze svaki drugi dan ili primjenom polovice doze jedanput na dan
- bolesnici s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) i bolesnici na hemodijalizi: dozu treba smanjiti na jednu trećinu uobičajene doze, bilo primjenom početne doze svaki treći dan ili primjenom trećine doze jedanput na dan

Teikoplanin se ne uklanja hemodijalizom.

Bolesnici na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD)

Nakon jednokratne udarne intravenske doze od 6 mg/kg tjelesne težine, u prvom se tjednu primjenjuje 20 mg/l u svakoj vrećici s otopinom za dijalizu, u drugom tjednu 20 mg/l u svakoj drugoj vrećici, a u trećem tjednu 20 mg/l u vrećici za noć.

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze jednake su za odrasle i djecu stariju od 12 godina.

Novorođenčad i djeca u dobi do 2 mjeseca:

Udarna doza

Jedna doza od 16 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenskom infuzijom prvog dana.

Doza održavanja

Jedna doza od 8 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenskom infuzijom jedanput na dan.

Djeca (od 2 mjeseca do 12 godina):

Udarna doza:

Jedna doza od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenski svakih 12 sati; daju se 3 takve doze.

Doza održavanja

Jedna doza od 6-10 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenski jedanput na dan.

Način primjene

Teikoplanin se primjenjuje intravenskim ili intramuskularnim putem. Intravenska injekcija može se primijeniti ili kao bolusna injekcija tijekom 3-5 minuta ili kao infuzija tijekom 30 minuta. U novorođenčadi se lijek smije primijeniti samo infuzijom.

Za liječenje proljeva i kolitisa povezanih s infekcijom s *Clostridium difficile*, lijek se primjenjuje peroralnim putem.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na teikoplanin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teikoplanin se ne smije primjenjivati intraventrikularno.

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene teikoplanina prijavljene su ozbiljne, po život opasne reakcije preosjetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom (npr. anafilaktički šok). Ako se pojavi alergijska reakcija na teikoplanin, liječenje se mora odmah prekinuti i moraju se uvesti odgovarajuće hitne mjere.

Teikoplanin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na vankomicin jer su moguće ukrižene reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktički šok sa smrtnim ishodom.

Međutim, anamneza “sindroma crvenog čovjeka” kod liječenja vankomicinom nije kontraindikacija za primjenu teikoplanina.

Reakcije na infuziju

U rijetkim je slučajevima (čak i kod prve doze) primijećen sindrom crvenog čovjeka (skup simptoma koji uključuju pruritus, urtikariju, eritem, angioneurotski edem, tahikardiju, hipotenziju, dispneju). Smanjenje brzine ili prekid primjene infuzije može dovesti do povlačenja tih reakcija. Reakcije na infuziju mogu se ograničiti ako se dnevna doza ne primjenjuje u obliku bolusne injekcije nego kao infuzija tijekom 30 minuta.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene teikoplanina (vidjeti dio 4.8). Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) također je prijavljena kod korištenja teikoplanina (vidjeti dio 4.8). Kod propisivanja lijeka, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija (npr. progresivni kožni osip često s mjehurićima s lezijama sluznice ili pustularnim osipom ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti kože) te ih pomno nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na teške kožne reakcije, liječenje teikoplaninom treba prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

Spektar antibakterijskog djelovanja

Teikoplanin ima ograničen spektar antimikrobnog djelovanja (Gram-pozitivne bakterije). Nije prikladan kao monoterapija za liječenje određenih vrsta infekcija, osim ako je patogen već dokumentiran i zna se da je osjetljiv na teikoplanin ili u slučaju velike vjerojatnosti da bi najvjerojatniji patogen(i) mogao biti prikladan za liječenje teikoplaninom.

Racionalna primjena teikoplanina treba uzeti u obzir raspon antibakterijskog djelovanja, sigurnosni profil i primjerenost standardne antibakterijske terapije za liječenje pojedinog bolesnika. Prema toj se osnovi očekuje da će se teikoplanin u većini slučajeva primjenjivati za liječenje teških infekcija u bolesnika u kojih se standardna antibakterijska terapija ne smatra primjerenom.

Trombocitopenija

Kod primjene teikoplanina prijavljena je trombocitopenija (vidjeti dio 4.8). Preporučuju se periodične hematološke pretrage tijekom liječenja, uključujući kompletnu krvnu sliku.

Nefrotoksičnost

U bolesnika liječenih teikoplaninom prijavljeni su nefrotoksičnost i zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s bubrežnom insuficijencijom, bolesnike koji primaju visoki udarni režim doziranja teikoplanina i bolesnike koji uz teikoplanin istodobno ili naknadno primaju i druge lijekove s poznatim nefrotoksičnim potencijalom (npr. aminoglikozide, kolistin, amfotericin B, ciklosporin i cisplatin) treba pomno nadzirati i testirati njihovu slušnu funkciju (vidjeti „Ototoksičnost“ u nastavku). Budući da se teikoplanin izlučuje prvenstveno putem bubrega, dozu teikoplanina nužno je prilagoditi u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Ototoksičnost

Kao i kod drugih glikopeptida, u bolesnika liječenih teikoplaninom prijavljena je ototoksičnost (gluhoća i tinitus) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike u kojih se tijekom liječenja teikoplaninom pojave znakovi i simptomi narušena sluha ili poremećaja unutarnjeg uha, treba pažljivo pregledati i nadzirati, osobito u slučaju dugotrajnog liječenja te bubrežne insuficijencije. Bolesnike koji uz teikoplanin istodobno ili naknadno primaju i druge lijekove s poznatim nefrotoksičnim i/ili neurotoksičnim/ototoksičnim potencijalom (npr. aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid i etakrinska kiselina) treba pomno nadzirati te ocijeniti korist liječenja teikoplaninom ako dođe do narušavanja slušne funkcije.

Moraju se poduzeti posebne mjere opreza kada se teikoplanin primjenjuje u bolesnika koji zahtijevaju istodobno liječenje ototoksičnim i/ili nefrotoksičnim lijekovima pri čijoj se primjeni preporučuju redovite hematološke pretrage te testovi jetrene i bubrežne funkcije.

Superinfekcija

Kao i kod drugih antibiotika, primjena teikoplanina, osobito dugotrajna, može za posljedicu imati prekomjeran rast neosjetljivih organizama. Ako se za vrijeme liječenja razvije superinfekcija, treba poduzeti odgovarajuće mjere.

Teikoplanin AptaPharma 200 mg i 400 mg:

Ovaj lijek sadrži 10 mg (0,43 mmol) natrija po bočici što odgovara 0.5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija.

Teikoplanin i otopine aminoglikozida su inkompatibilni pa ih se ne smije miješati u injekcijama; međutim, kompatibilni su u tekućini za dijalizu pa se slobodno mogu koristiti za liječenje peritonitisa povezanoga sa CAPD-om.

Potreban je oprez kada se uz teikoplanin istodobno ili naknadno primjenjuju drugi lijekovi poznatog nefrotoksičnog i/ili neurotoksičnog/ototoksičnog potencijala. Među njih se ubrajaju npr. aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid i etakrinska kiselina (vidjeti dio 4.4 „Nefrotoksičnost“ i „Ototoksičnost“). Međutim, nema dokaza koji bi ukazivali na sinergijsku toksičnost u kombinaciji s teikoplaninom.

U kliničkim se ispitivanjima teikoplanin davao velikom broju bolesnika koji su već primali različite lijekove, uključujući druge antibiotike, antihipertenzive, anestetike, kardiovaskularne lijekove i antidijabetike, bez znakova štetne interakcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Malobrojni su podaci o primjeni teikoplanina u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su

reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3): u štakora je primijećena povećana incidencija mrtvorodenja i neonatalnog mortaliteta. Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se teikoplanin ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije neophodno. Ne može se isključiti potencijalan rizik od oštećenja unutarnjeg uha i bubrega fetusa (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teikoplanin u majčino mlijeko u ljudi. Nema podataka o izlučivanju teikoplanina u mlijeko životinja. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu liječenja teikoplaninom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist od liječenja teikoplaninom za majku.

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala poremećaj plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teicoplanin AptaPharma zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Teikoplanin može uzrokovati omaglicu i glavobolju, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se pojave te nuspojave ne smiju upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku navedene su sve nuspojave koje su se javile uz incidenciju veću nego kod primjene placeba te u više od jednoga bolesnika. Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			apsces		superinfekcija (prekomjeren rast neosjetljivih organizama)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija			agranulocitoza, neutropenija pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktička reakcija (anafilaksija) (vidjeti dio 4.4)			reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), anafilaktički šok (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja			napadaji
Poremećaji		gluhoća, gubitak			

uha i labirinta		sluha (vidjeti dio 4.4), tinitus, vestibularni poremećaj			
Krvožilni poremećaji		flebitis			tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		bronhospazam			
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, mučnina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, eritem, pruritus		sindrom crvenog čovjeka (npr. crvenilo gornjeg dijela tijela praćeno osjećajem vrućine) (vidjeti dio 4.4).		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, multififormni eritem, angioedem, ekfolijativni dermatitis, urtikarija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišene vrijednosti kreatinina u krvi			zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (vidjeti opis odabranih nuspojava u nastavku)*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol, pireksija				apsces na mjestu injekcije, zimica (tresavica)
Pretrage		povišene vrijednosti transaminaza (prolazna odstupanja od normalnih vrijednosti transaminaza), povišene			

		vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (prolazna odstupanja od normalnih vrijednosti alkalne fosfataze)			
--	--	---	--	--	--

Opis odabranih nuspojava

* Na temelju izvještaja iz literature, procijenjena stopa nefrotoksičnosti u bolesnika koji su primali niski udarni režim doziranja od prosječno 6 mg/kg dva puta na dan, nakon čega je slijedila doza održavanja od prosječno 6 mg/kg jedanput na dan, iznosi oko 2%.

U opservacijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje je obuhvatilo 300 bolesnika sa srednjom vrijednosti dobi od 63 godine (koji su liječeni radi infekcije kostiju i zglobova, endokarditisa ili drugih teških infekcija) koji su bili na režimu s visokim udarnim dozama od 12 mg/kg dva puta na dan (s primljenih 5 udarnih doza kao medijanom), nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jedanput na dan, opažena stopa potvrđene nefrotoksičnosti iznosila je 11,0% (95% CI = (7,4%; 15,5%)) tijekom prvih 10 dana. Kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60. dana nakon posljednje doze iznosila je 20,6% (95% CI = (16,0%; 25,8%)). U bolesnika koji su primali više od 5 visokih udarnih doza od 12 mg/kg dva puta na dan, nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jedanput na dan, opažena kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60. dana nakon posljednje primjene iznosila je 27% (95% CI = (20,7%; 35,3%)) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi slučajne primjene prekomjernih doza u pedijatrijskih bolesnika. U jednom je slučaju zabilježena agitacija u novorođenčeta starog 29 dana koje je primilo 400 mg lijeka intravenski (95 mg/kg).

Liječenje

Liječenje predoziranja teikoplaninom treba biti simptomatsko.

Teikoplanin se ne uklanja hemodijalizom dok je uklanjanje peritonejskom dijalizom sporo.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali antibakterijski lijekovi, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XA02.

Mehanizam djelovanja

Teikoplanin inhibira rast osjetljivih organizama ometanjem biosinteze stanične stijenke na mjestu različitom od onoga na koje djeluju beta-laktami. Sinteza peptidoglikana blokira se specifičnim vezanjem za ostatni D-alanil-D-alanin.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na teikoplanin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Modificiranoj ciljnoj strukturi: ovaj oblik rezistencije osobito je primijećen kod bakterije *Enterococcus faecium*. Modifikacija se temelji na zamjeni funkcije terminalnog D-alanin-D-alanina aminokiselinskog lanca u mureinskom prekursoru D-ala-D-laktatom, čime se smanjuje afinitet za vankomicin. Enzimi odgovorni za to su novosintetizirana D-laktat dehidrogenaza ili ligaza.
- Smanjena osjetljivost ili rezistencija stafilokoka na teikoplanin temelji se na prekomjernoj proizvodnji mureinskih prekursora za koje se teikoplanin veže.

Može doći do ukrižene rezistencije između teikoplanina i glikoproteina vankomicina. Brojni enterokoki rezistentni na vankomicin osjetljivi su na teikoplanin (fenotip van-B).

Granične vrijednosti u ispitivanju osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) prema kriterijima Europskog povjerenstva za ispitivanje osjetljivosti bakterija (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), verzija 11.0 od 01. siječnja 2021, prikazane su u sljedećoj tablici:

Mikroorganizam	osjetljiv	rezistentan
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
koagulaza negativni stafilokoki	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptokoki skupine viridans ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gram-pozitivni anaerobi izuzev <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (granične vrijednosti nevezane za vrstu)	IE	IE

^a Neosjetljivi izolati su rijetki ili još nisu prijavljeni. Testovi identifikacije i antimikrobne osjetljivosti svakog takvog izolata moraju se potvrditi, a izolat se mora poslati u referentni laboratorij.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Antimikrobno djelovanje teikoplanina u načelu ovisi o vremenu tijekom kojega je koncentracija lijeka viša od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogen.

Osjetljivost

Prevalencija rezistencije odabranih vrsta može se razlikovati s obzirom na geografsko područje i tijekom vremena pa su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Po potrebi treba zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da dovodi u pitanje korisnost lijeka kod barem nekih vrsta infekcija.

Vrste koje su obično osjetljive

Aerobne Gram-pozitivne bakterije

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (uključujući sojeve rezistentne na meticilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *Equisimilis*^a

(streptokoki skupine C i G)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokoki skupine *viridans*^{a b}

Anaerobne Gram-pozitivne bakterije

Clostridium difficile^a
Peptostreptococcus spp.^a

Vrste kod kojih bi stečena rezistencija mogla uzrokovati probleme

Aerobne Gram-pozitivne bakterije

Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Inherentno rezistentne bakterije

Sve Gram-negativne bakterije

Ostale bakterije

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

^a Trenutni podaci nisu bili dostupni u vrijeme objavljivanja ovih tablica. U osnovnoj literaturi, standardnim svescima i preporukama za liječenje pretpostavlja se osjetljivost

^b Kolektivni izraz za heterogenu skupinu streptokoknih vrsta. Stopa rezistencije može varirati ovisno o pojedinoj vrsti streptokoka

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Teikoplanin se primjenjuje parenteralnim putem (intravenski ili intramuskularno). Nakon intramuskularne primjene, bioraspoloživost teikoplanina (u usporedbi s intravenskom primjenom) gotovo je potpuna (90%). Nakon šest dana intramuskularne primjene doze od 200 mg, srednja (SD) maksimalna koncentracija teikoplanina (C_{max}) iznosi 12,1 (0,9) mg/l, a nastupa 2 sata nakon primjene.

Nakon udarne doze od 6 mg/kg primijenjene intravenski svakih 12 sati tijekom prvih 3 do 5 doza, vrijednosti C_{max} kreću se u rasponu od 60 do 70 mg/l, a vrijednosti C_{trough} su obično iznad 10 mg/l. Nakon intravenske udarne doze od 12 mg/kg primijenjene svakih 12 sati tijekom 3 doze, srednje vrijednosti C_{max} procjenjuju se na približno 100 mg/l, a C_{trough} na približno 20 mg/l.

Nakon doze održavanja od 6 mg/kg primijenjene jedanput na dan, vrijednost C_{max} iznosi približno 70 mg/l, a C_{trough} približno 15 mg/l. Nakon doze održavanja od 12 mg/kg jedanput na dan, vrijednosti C_{trough} kreću se u rasponu od 18 do 30 mg/l.

Kada se primjenjuje peroralno, teikoplanin se ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Kada je jednokratna doza od 250 ili 500 mg primijenjena peroralno u zdravih ispitanika, teikoplanin nije pronađen u serumu niti mokraći, nego samo u fecesu (otprilike 45% primijenjene doze) u nepromijenjenu obliku.

Distribucija

Vežanje za proteine u serumu ljudi kreće se u rasponu od 87,6 do 90,8%, bez varijacija funkcije koncentracija teikoplanina. Teikoplanin se uglavnom veže za humani albumin u serumu. Teikoplanin se ne raspodjeljuje u crvene krvne stanice.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) kreće se u rasponu od 0,7 do 1,4 l/ kg. Najviše vrijednosti V_{ss} primijećene su u nedavnim ispitivanjima gdje je razdoblje prikupljanja uzoraka bilo dulje od 8 dana.

Teikoplanin se raspodjeljuje uglavnom u pluća, miokard i koštana tkiva, pri čemu su omjeri tkivo/serum veći od 1. U eksudatima mjehurića, sinovijskoj tekućini i peritonejskoj tekućini omjeri tkivo/serum kretali su se u rasponu od 0,5 do 1. Eliminacija teikoplanina iz peritonejske tekućine odvija se jednakom brzinom kao i eliminacija iz seruma. U pleuralnoj tekućini i potkožnom masnom tkivu omjeri tkivo/serum iznosili su između 0,2 i 0,5. Teikoplanin ne prodire u cerebrospinalnu tekućinu (CST).

Biotransformacija

Teikoplanin u nepromijenjenu obliku glavni je spoj pronađen u plazmi i mokraći, što ukazuje na minimalan metabolizam. Dva metabolita vjerojatno nastaju hidroksilacijom, a predstavljaju 2-3% primijenjene doze.

Eliminacija

Teikoplanin u nepromijenjenu obliku uglavnom se izlučuje mokraćom (80% unutar 16 dana) dok je 2,7% primijenjene doze pronađeno u fecesu (putem izlučivanja kroz žuč) unutar 8 dana nakon primjene. Poluvijek eliminacije teikoplanina varira od 100 do 170 sati u najnovijim ispitivanjima u kojima su uzorci krvi prikupljeni tijekom približno 8 do 35 dana.

Ukupan klirens teikoplanina je nizak i kreće se u rasponu od 10 do 14 ml/h/kg, a bubrežni klirens iznosi 8-12 ml/h/kg, što ukazuje na to da se teikoplanin uglavnom izlučuje bubrežnim mehanizmima.

Linearnost

Teikoplanin je pokazao linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 2 do 25 mg/kg.

Posebne populacije

- *Oštećenje bubrežne funkcije:*

Budući da se teikoplanin izlučuje putem bubrega, eliminacija teikoplanina smanjuje se sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. Ukupan klirens i bubrežni klirens teikoplanina ovise o klirensu kreatinina.

- *Stariji bolesnici:*

U starijoj se populaciji farmakokinetika teikoplanina ne mijenja, osim u slučaju oštećenja bubrežne funkcije.

- *Pedijatrijska populacija:*

Primijećen je veći ukupan klirens (15,8 ml/h/kg za novorođenčad, 14,8 ml/h/kg za srednju dob od 8 godina) i kraće poluvrijeme eliminacije (40 sati za novorođenčad, 58 sati za osmogodišnjake) u odnosu na odrasle bolesnike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene parenteralne primjene u štakora i pasa primijećeni su učinci na bubrege, koji su bili ovisni o dozi i reverzibilni. Istraživanja kojima se ispitivao potencijal izazivanja ototoksičnosti u zamoraca ukazala su na mogućnost blagog oštećenja kohlearne i vestibularne funkcije, ali bez morfoloških oštećenja.

Supkutana primjena teikoplanina u dozama do 40 mg/kg na dan nije utjecala na plodnost u mužjaka i ženki štakora. U istraživanjima embriofetalnog razvoja nisu primijećene malformacije nakon supkutane primjene doza do 200 mg/kg na dan u štakora te intramuskularne primjene doza do 15 mg/kg na dan u kunića. Međutim, u štakora je došlo do povećane incidencije mrtvookoćenih fetusa pri dozama od 100 mg/kg na dan i višima te neonatalne smrtnosti pri dozama od 200 mg/kg na dan. Isti učinak nije prijavljen kod doze od 50 mg/kg na dan. Perinatalno i postnatalno istraživanje u štakora nije pokazalo učinke na plodnost generacije F1 niti na preživljenje i razvoj generacije F2 nakon supkutane primjene doza do 40 mg/kg na dan.

Teikoplanin nije pokazao nikakav potencijal izazivanja antigenosti (u miševa, zamoraca ili kunića), genotoksičnosti ni lokalne nadraženosti.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

natrijev klorid

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Teikoplanin i aminoglikozid su inkompatibilni kada se izravno miješaju, pa se ne smiju miješati prije injiciranja.

Ako se teikoplanin primjenjuje u kombiniranoj terapiji s drugim antibioticima, pripravak se mora primijeniti odvojeno.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti praška u neotvorenu pakiranju:

3 godine

Rok valjanosti rekonstituirane otopine:

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine pripremljene prema preporuci dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne bi se smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Rok valjanosti razrijeđenog lijeka:

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine pripremljene prema preporuci dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne bi se smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak u neotvorenu pakiranju:

Lijek ne zahtijeva uvjete čuvanja na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Primarno pakiranje:

Liofilizirani lijek pakiran je u:

Teikoplanin AptaPharma 200 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Staklenu bočicu (staklo vrste I) od 10 ml zatvorenu sivim bromobutilnim gumenim čepovima tipa I i plavim *flip off* zatvaračem koji se sastoji od aluminijske kapice i polipropilenskog diska.
Priloženo otapalo je voda za injekcije, 3,2 ml, pakirano u bezbojnu, staklenu ampulu (staklo vrste I).

Teikoplanin AptaPharma 400 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Staklenu bočicu (staklo vrste I) od 20 ml zatvorenu sivim bromobutilnim gumenim čepovima tipa I i crvenim „*flip off*“ zatvaračem koji se sastoji od aluminijske kapice i polipropilenskog diska.
Priloženo otapalo je voda za injekcije, 3,2 ml, pakirano u bezbojnu, staklenu ampulu (staklo vrste I).

Veličine pakiranja:

- 1 bočica s praškom + 1 ampula s otapalom, u kartonskoj kutiji
- 10x (1 bočica s praškom +1 ampula u kartonskoj kutiji)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Priprema rekonstituirane otopine:

- Polako ubrizgati cjelokupni sadržaj priloženog otapala u bočicu s praškom.
- Lagano valjati bočicu među dlanovima dok se prašak potpuno ne otopi. Ako se otopina zapjeni, treba je ostaviti da odstoji približno 15 minuta. Smiju se primijeniti samo bistre i smečkaste otopine.

Rekonstituirana otopina sadržavat će 200 mg u 3,0 ml ili 400 mg teikoplanina u 3,0 ml.
Završna otopina je izotonična u odnosu na plazmu i ima pH 7,2-7,8.

Deklarirana količina teikoplanina u bočici	200 mg	400 mg
Volumen bočice s praškom	10 ml	20 ml
Volumen koji se može izvući iz ampule s otapalom za rekonstituciju	3,14 ml	3,14 ml
Volumen koji sadrži deklariranu dozu teikoplanina (izvlači se štrcaljkom od 5 ml i iglom veličine 23 G)	3,0 ml	3,0 ml

Rekonstituirana otopina može se izravno injicirati ili alternativno dodatno razrijediti ili se može primijeniti peroralno.

Priprema razrijeđene otopine prije infuzije:

Teikoplanin AptaPharma se može primijeniti u sljedećim infuzijskim otopinama:

- otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%)
- Ringerovoj otopini
- Ringerovoj otopini s laktatom
- 50 mg/ml (5%) otopini glukoze za injekciju
- 100 mg/ml (10%) otopini glukoze za injekciju
- 1,8 mg/ml (0,18%) otopini natrijeva klorida i 40 mg/ml (4%) otopini glukoze
- 4,5 mg/ml (0,45%) otopini natrijeva klorida i 50 mg/ml (5%) otopini glukoze
- otopini za peritonejsku dijalizu koja sadrži otopinu glukoze od 13,6 mg/ml (1,36%) ili 38,6 mg/ml (3,86%)

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teikoplanin AptaPharma 200 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-322826446
Teikoplanin AptaPharma 400 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-355928337

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.05.2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.10.2022.