

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TEIKOPOL
200 mg
prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju
teikoplanin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 200 mg teikoplanina.

Ampula sa rastvaračem sadrži 3 ml vode za injekcije.

Pomoćne supstance (bočica sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju):

Natrijum hlorid 24 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.
TEIKOPOL prašak je spužvasta homogena masa boje slonovače.
Rastvarač lijeka TEIKOPOL je bezbojni i bistri rastvor.
Pripremljeni rastvor je bistar, žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

TEIKOPOL je indikovano u odraslih i djece od rođenja za parenteralno liječenje sljedećih infekcija (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplikovane infekcije kože i mekog tkiva,
- infekcije kostiju i zglobova,
- bolnička pneumonija,
- vanbolnički stečena pneumonija,
- komplikovane infekcije mokraćnog sistema,
- infektivni endokarditis,
- peritonitis povezan sa kontinuiranom ambulantnom peritonealnom dijalizom (CAPD),
- bakterijemija koja se javi udružena sa bilo kojom gore navedenom indikacijom.

TEIKOPOL je također indikovano za alternativno oralno liječenje dijareje i kolitisa uzrokovanih infekcijom *Clostridium difficile*.

Kada je prikladno, teikoplanin treba primjenjivati u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lijekovima.

Potrebno je razmotriti zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu i trajanje liječenja treba prilagoditi vrsti i težini postojeće infekcije i kliničkom odgovoru pacijenta na terapiju, te faktorima koji se odnose na pacijenta kao što su dob i funkcija bubrega.

Mjerenje koncentracija u serumu

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

- Za većinu Gram pozitivnih infekcija, najniži nivoi teikoplanina moraju biti najmanje 10 mg/l mjereno HPLC metodom (engl. High Performance Liquid Chromatography), ili najmanje 15 mg/l mjereno metodom fluorescentne imunopolarizacije (engl. Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA).
- Za endokarditis i druge teške infekcije, najniži nivoi teikoplanina moraju biti 15-30 mg/l mjereno HPLC metodom, ili 30-40 mg/l mjereno FPIA metodom.

Tokom terapije održavanja, najniže koncentracije teikoplanina u serumu mogu se određivati najmanje jedanput sedmično kako bi se osigurala njihova stabilnost.

Odrasli i stariji pacijenti sa normalnom funkcijom bubrega

Indikacije	Udarna doza		Doza održavanja	
	Udarni režim doziranja	Ciljane najniže koncentracije od 3. do 5. dana	Doza održavanja	Ciljane najniže koncentracije tokom terapije održavanja
-komplikovane infekcije kože i mekog tkiva -pneumonija -komplikovane infekcije mokraćnog sistema	6 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati za 3 intravenske ili intramuskularne primjene	>15 mg/l ¹	6 mg/kg tjelesne mase intravenski ili intramuskularno jednom dnevno	> 15 mg/l ¹ jednom sedmično
-infekcije kostiju i zglobova	12 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati za 3 do 5 intravenskih primjena	> 20 mg/l ¹	12 mg/kg tjelesne mase intravenski ili intramuskularno jednom dnevno	> 20 mg/l ¹
-infektivni endokarditis	12 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati za 3 do 5 intravenskih primjena	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg tjelesne mase intravenski ili intramuskularno jednom dnevno	> 30 mg/l ¹

¹ Mjereno FPIA metodom

Dozu treba prilagoditi tjelesnoj težini bez obzira na težinu pacijenta.

Trajanje liječenja

O trajanju liječenja treba odlučiti na osnovu kliničkog odgovora. Za infektivni endokarditis se obično smatra prikladnim liječenje u trajanju od najmanje 21 dan. Liječenje ne smije trajati duže od 4 mjeseca.

Kombinovana terapija

Teikoplanin ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja (Gram pozitivne bakterije).

Nije pogodan za upotrebu kao monoterapija za liječenje određenih vrsta infekcija osim ako patogen nije već dokumentovan i poznato je da je osjetljiv na teikoplanin ili u slučaju velike vjerovatnosti da bi najvjerojatniji patogen(i) mogao biti prikladan za liječenje teikoplaninom.

Proliv i kolitis izazvani infekcijom bakterijom Clostridium difficile

Preporučena doza je 100-200 mg oralno dva puta dnevno u trajanju od 7 do 14 dana.

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze, osim ako funkcija bubrega nije oštećena (vidjeti u nastavku).

Odrasli i stariji pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Prilagođavanje doze nije potrebno do četvrtog dana liječenja, nakon čega treba prilagoditi dozu kako bi se održala najniža koncentracija u serumu od najmanje 10 mg/l mjereno HPLC metodom, ili najmanje 15 mg/l mjereno FPIA metodom.

Nakon četvrtog dana liječenja:

- U pacijenata sa blagom i umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min): dozu održavanja treba prepoloviti, bilo primjenom doze svaki drugi dan ili primjenom polovine doze jednom dnevno.
- U pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) i u pacijenata na hemodijalizi: preporučena doza treba biti jednaka trećini uobičajene doze, bilo primjenom početne doze svaki treći dan ili primjenom trećine doze jednom dnevno.

Teikoplanin se ne uklanja hemodijalizom.

Pacijenti na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD)

Nakon pojedinačne udarne intravenske doze od 6 mg/kg tjelesne mase, u prvoj sedmici se primjenjuje 20 mg/l u svakoj vrećici sa rastvorom za dijalizu, tokom druge sedmice 20 mg/l u svakoj drugoj vrećici, a u trećoj sedmici 20 mg/L u noćnoj vrećici.

Pedijatrijska populacija

Preporučeno doziranje je isto za odrasle i djecu stariju od 12 godina.

Novorođenčad i dojenčad u dobi do 2 mjeseca:

Udarna doza

Pojedinačna doza od 16 mg/kg tjelesne mase primijenjena intravenskom infuzijom prvog dana.

Doza održavanja

Pojedinačna doza od 8 mg/kg tjelesne mase primijenjena intravenskom infuzijom jednom dnevno.

Djeca (od 2 mjeseca do 12 godina):

Udarna doza

Pojedinačna doza od 10 mg/kg tjelesne mase koja se primjenjuje intravenski svakih 12 h, ponovljena 3 puta.

Doza održavanja

Pojedinačna doza od 6-10 mg/kg tjelesne mase primijenjena intravenski jednom dnevno.

Način primjene:

Teikoplanin se primjenjuje intravenskim ili intramuskularnim putem. Intravenska injekcija može se primijeniti ili kao bolusna injekcija tokom 3-5 minuta ili kao infuzija tokom 30 minuta.

U novorođenčadi se lijek smije primijeniti samo infuzijom.

Za liječenje proliva i kolitisa povezanih s infekcijom uzrokovanom *Clostridium difficile*, lijek se primjenjuje oralnim putem.

Prije upotrebe, vidjeti upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka (pogledati poglavlje 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na teikoplanin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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 sa oprezom u pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na vankomicin, zbog moguće pojave unakrsnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaktički šok sa smrtnim ishodom.

Međutim, anamneza "sindroma crvenog čovjeka" kod liječenja vankomicinom nije kontraindikacija za upotrebu teikoplanina.

Reakcije na infuziju

U rijetkim slučajevima (čak i pri prvoj dozi) uočen je sindrom crvenog čovjeka (skup simptoma koji uključuju pruritus, urtikariju, eritem, angioneurotski edem, tahikardiju, hipotenziju, dispneju).

Prekid primjene infuzije ili smanjenje brzine 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 tokom 30 minuta.

Teške neželjene reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži (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 poglavlje 4.8). Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) također je prijavljena kod korištenja teikoplanina (vidjeti poglavlje 4.8). Kod propisivanja lijeka, pacijente treba savjetovati o znakovima i simptomima teških reakcija na koži (npr. progresivni kožni osip često s mjehurićima ili 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 reakcije na koži, liječenje teikoplaninom treba prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

Spektar antibakterijskog djelovanja

Teikoplanin ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja (Gram-pozitivne bakterije).

Nije pogodan kao monoterapija za liječenje određenih vrsta infekcija osim ako patogen nije već dokumentovan i poznato je da je osjetljiv na teikoplanin ili postoji velika vjerovatnoća da bi najvjerovatniji patogen mogao biti prikladan za liječenje teikoplaninom.

Racionalna upotreba teikoplanina treba uzeti u obzir raspon antibakterijskog djelovanja, sigurnosni profil i prikladnost standardne antibakterijske terapije za liječenje svakog pojedinačnog pacijenta. Na osnovu toga očekuje se da će se teikoplanin u većini slučajeva koristiti za liječenje teških infekcija u pacijenata u kojih se standardna antibakterijska terapija ne smatra prikladnom.

Trombocitopenija

Kod primjene teikoplanina prijavljena je trombocitopenija (vidjeti poglavlje 4.8). Tokom liječenja preporučuju se periodične hematološke pretrage, uključujući kompletnu krvnu sliku.

Nefrotoksičnost

U pacijenata liječenih teikoplaninom prijavljeni su nefrotoksičnost i zatajenje bubrega (vidjeti poglavlje 4.8.). Pacijente sa bubrežnom insuficijencijom, pacijente koji primaju visoki udarni režim doziranja teikoplanina i pacijente koji uz teikoplanin istovremeno ili naknadno primaju i druge lijekove sa poznatim nefrotoksičnim potencijalom (npr. aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin i cisplatin) treba pažljivo pratiti i testirati njihovu slušnu funkciju (vidjeti "Ototoksičnost" u nastavku).

Budući da se teikoplanin uglavnom izlučuje putem bubrega, potrebno je prilagoditi dozu teikoplanina u pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti poglavlje 4.2).

Ototoksičnost

Kao i kod drugih glikopeptida, u pacijenata liječenih teikoplaninom prijavljena je ototoksičnost (gluhoba i tinitus) (vidjeti poglavlje 4.8). Pacijente u kojih se tokom liječenja teikoplaninom jave znakovi i simptomi oštećenja sluha ili oštećenja unutrašnjeg uha, treba pažljivo pregledati i pratiti, posebno u slučajevima dužeg liječenja i u pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Pacijente koji uz teikoplanin istovremeno ili naknadno primaju i druge lijekove sa poznatim nefrotoksičnim i/ili neurotoksičnim/ototoksičnim potencijalom (npr. aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid i etakrinska kiselina) treba pažljivo pratiti, te procijeniti korist liječenja teikoplaninom ukoliko dodje do pogoršanja sluha.

Potrebno je poduzeti posebne mjere opreza kada se teikoplanin primjenjuje u pacijenata u kojih se zahtijeva istovremeno liječenje ototoksičnim i/ili nefrotoksičnim lijekovima pri čijoj se primjeni preporučuju redovne hematološke pretrage te testovi jetrene i bubrežne funkcije.

Superinfekcije

Kao i kod drugih antibiotika, primjena teikoplanina može dovesti do prekomjernog rasta rezistentnih mikroorganizama, posebno ako se upotrebljava duži vremenski period.

Ukoliko se tokom liječenja jave superinfekcije, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija.

Rastvori teikoplanina su inkompatibilni sa rastvorima aminoglikozida i ne smiju se miješati u injekcijama; međutim, kompatibilni su u tekućini za dijalizu i mogu se slobodno koristiti za liječenje peritonitisa povezanog sa CAPD-om.

Potreban je oprez kada se uz teikoplanin istovremeno 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 poglavlje 4.4. "Nefrotoksičnost" i "Ototoksičnost"). Međutim, nema dokaza o sinergističkoj toksičnosti kada se koriste u kombinaciji sa teikoplaninom.

U kliničkim ispitivanjima teikoplanin je primjenjivan mnogim pacijentima koji su već koristili različite lijekove, uključujući druge antibiotike, antihipertenzive, anestetike, kardiovaskularne lijekove i antidijabetike i nema dokaza o štetnim interakcijama.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo na odraslim pacijentima.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni teikoplanina u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri primjeni visokih doza (vidjeti poglavlje 5.3); u štakora je primijećena povećana incidenca mrtvorodenja i neonatalnog mortaliteta. Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Stoga se teikoplanin ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

Ne može se isključiti potencijalan rizik od oštećenja unutrašnjeg uha i bubrega fetusa (vidjeti poglavlje 4.4)

Dojenje

Nije poznato da li se teikoplanin izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Nema informacija o tome da li se teikoplanin izlučuje u mlijeko u životinja. Odluku o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju teikoplaninom treba napraviti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist od terapije teikoplaninom za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Teikoplanin zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Teikoplanin može uzrokovati vrtoglavicu i glavobolju, što može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Pacijenti u kojih se javljaju navedena neželjena dejstva ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U tabeli u nastavku navedena su sva neželjena dejstva, koja su se pojavila u incidenci većoj nego kod primjene placeba te u više od jednog pacijenta, uz definiranje učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sistem	Često ($\geq 1/100$ do <1/10)	Manje često ($\geq 1/1,000$ do <1/100)	Rijetko ($\geq 1/10,000$ do <1/1 000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
-----------------	--------------------------------------	---	---	-----------------------------------	---

Infekcije i infestacije			apsces		superinfekcije (prekomjeren rast rezistentnih organizama)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija			agranulocitoza, neutropenija, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema		anafilaktička reakcija (anafilaksa) (vidjeti poglavlje 4.4)			reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), anafilaktički šok (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji nervnog sistema		vertoglavica, glavobolja			napadi
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća, gubitak sluha (vidjeti poglavlje 4.4.), tinitus, vestibularni poremećaji			
Vaskularni poremećaji		flebitis			tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		bronhospazam			
Poremećaji probavnog sistema		proliv, povraćanje, mučnina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, eritem, pruritus		sindrom crvenog čovjeka (npr. crvenilo gornjeg dijela tijela) (vidjeti poglavlje 4.4)		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, multiformni eritem, angioedem, ekfolijativni dermatitis, urtikarija (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		povišene vrijednosti kreatinina u krvi			zatajenje bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) (vidjeti opis odabranih neželjenih

					dejtava u nastavku)*
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol, pireksija				apsces na mjestu injekcije, jeza (drhtavica)
Pretrage		povišene vrijednosti tranzaminaza (prolazno odstupanje od normalnih vrijednosti), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (prolazna odstupanja od normalnih vrijednosti)			

Opis odabranih neželjenih reakcija

*Na osnovu podataka iz literature, procijenjena stopa nefrotoksičnosti u pacijenata koji su primali niske udarne režime doziranja od prosječno 6 mg/kg dva puta dnevno, a nakon toga dozu održavanja od prosječno 6 mg/kg jednom dnevno, iznosi oko 2%.

U opservacijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka, nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, koje je uključivalo 300 pacijenata prosječne dobi od 63 godine (koji su liječeni zbog infekcije kostiju i zglobova, endokarditisa ili drugih teških infekcija), koji su bili na režimu sa visokim udarnim dozama od 12 mg/kg dva puta dnevno (s primljenih 5 udarnih doza kao medijanom), nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jednom dnevno, opažena stopa potvrđene nefrotoksičnosti iznosila je 11.0% (95% CI = [7.4%; 15.5%]) tokom prvih 10 dana. Kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60 dana nakon posljednje doze bila je 20,6 % (95% CI = [16,0%; 25,8%]). U pacijenata koji su primali više od 5 visokih udarnih doza dva puta dnevno, nakon čega je slijedila doza održavanja od 12 mg/kg jednom dnevno, primijećena kumulativna stopa nefrotoksičnosti od početka liječenja do 60 dana nakon posljednje doze je bila 27% (95% CI = [20,7%; 35,3%]) (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi slučajne primjene prekomjernih doza u pedijatrijskih pacijenata. U jednom je slučaju zabilježena agitacija u novorođenčeta starog 29 dana, u kojeg je primijenjena doza od 400 mg intravenski (95 mg/kg).

Liječenje

Liječenje predoziranja teikoplaninom treba biti simptomatski.

Teikoplanin se ne uklanja hemodijalizom, dok je uklanjanje peritonealnom dijalizom sporo.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: glikopeptidni antibiotik

ATC kod: J01XA02

Mehanizam djelovanja

Teikoplanin inhibira rast osjetljivih organizama ometanjem biosinteze ćelijskog zida, na mjestu različitom od mjesta na koje djeluju beta-laktami. Sintaza peptidoglikana blokirana je specifičnim vezivanjem na ostatke D-alanil-D-alanina.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na teikoplanin može biti zasnovana na sljedećim mehanizmima:

- Modificiranoj ciljnoj strukturi: ovaj oblik rezistencije posebno je primijećen kod bakterije *Enterococcus faecium*. Modifikacija se zasniva na izmjeni 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 nosintetizirana D-laktat dehidrogenaza ili ligaza.
- Smanjena osjetljivost ili rezistencija stafilokoka na teikoplanin zasniva se na prekomjernoj proizvodnji mureinskih prekursora za koje se teikoplanin veže.

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

Granične vrijednosti u ispitivanju osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) prema kriterijima Evropskog komiteta za ispitivanje osjetljivosti bakterija (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), verzija 10.0 od 01. januara 2020., prikazane su u sljedećoj tabeli:

Mikroorganizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a b}	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Koagulaza negativni staphylococci</i> ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus grupe A, B, C, G</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus grupe viridans</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l

^a MIK vrijednosti za glikopeptide ovise o primijenjenoj metodi i treba ih utvrditi mikrorazrjeđenjem u bujonu (vidjeti ISO 20776-1). *S. aureus* sa MIK vrijednostima za vankomicin od 2 mg/l na granici je distribucije MIK-a za divlji soj, što može umanjiti klinički odgovor.

^b 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 tokom kojeg je koncentracija lijeka veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogen.

Osjetljivost

Prevalenca rezistencije odabranih vrsta se može razlikovati s obzirom na geografsko područje i tokom vremena te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, naročito pri liječenju teških infekcija. Potrebno je potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od lijeka upitna 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

(Streptococci grupe C i G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococci grupe viridans^{a b}

Anaerobne Gram-pozitivne bakterije

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Vrste za koje stečena otpornost može biti problem

Aerobne Gram-pozitivne bakterije

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Inherentno otporne bakterije

Sve Gram-negativne bakterije

Ostale bakterije

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a Do objavljivanja ovih tabela nisu bili dostupni trenutni podaci. Osnovna literatura, standardni volumeni i preporuke za liječenje pretpostavljaju osjetljivost.

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

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Nakon udarne doze od 6 mg/kg primijenjene intravenski svakih 12h tokom prvih 3 do 5 doza, vrijednosti C_{max} se kreću 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 tokom 3 doze, procijenjena srednja vrijednost C_{max} je približno 100 mg/l a C_{trough} približno 20 mg/l.

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

Kada se primjenjuje peroralno, teikoplanin se ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Kada je pojedinačna doza od 250 ili 500 mg primijenjena peroralno, u zdravih pacijenata, teikoplanin nije pronađen u serumu niti u urinu, nego samo u fecesu (otprilike 45% primijenjene doze), u nepromijenjenom 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 distribuira u crvene krvne ćelije.

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 period prikupljanja uzoraka bio duži od 8 dana.

Teikoplanin se distribuira uglavnom u pluća, miokard i koštana tkiva, pri čemu su omjeri tkivo/serum veći od 1. U eksudatima mjehurića, sinovijalnoj tekućini i peritonealnoj tekućini omjeri tkivo/serum kretali su se u rasponu od 0,5 do 1. Eliminacija teikoplanina iz peritonealne 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 prolazi lako u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

Teikoplanin u nepromijenjenom obliku glavni je spoj pronađen u plazmi i urinu, što ukazuje na minimalan metabolizam. Dva metabolita vjerovatno nastaju hidrosilacijom, a predstavljaju 2-3% primijenjene doze.

Eliminacija

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

Ukupni 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 se smanjuje sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije. Ukupni klirens i bubrežni klirens teikoplanina zavise o klirensu kreatinina.

- *Stariji pacijenti:*

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

- *Pedijatrijska populacija:*

Primijećen je veći ukupni 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 pacijente.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon ponovljene parenteralne primjene u štakora i pasa primijećeni su efekti 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.

Subkutana primjena teikoplanina u dozama do 40 mg/kg na dan nije uticala 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 mrtvookočenih fetusa pri dozama od 100 mg/kg na dan i višim te neonatalne smrtnosti pri dozama od 200 mg/kg na dan. Ovaj efekat nije prijavljen kod doze od 50 mg/kg na dan. Perinatalno i postnatalno istraživanje u štakora nije pokazalo efekte 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 ili lokalne nadraženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

natrijum hlorid

voda za injekcije

natrijum hidroksid za podešavanje pH.

Rastvarač:

Nema pomoćnih supstanci.

6.2. Inkompatibilnosti

Rastvori teikoplanina i aminoglikozida su inkompatibilni kada se direktno miješaju, pa se ne smiju miješati prije injiciranja.

Ako se teikoplanin primjenjuje u kombinovanoj terapiji s drugim antibioticima, lijek se mora primijeniti odvojeno.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u poglavlju 6.6.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Kada je u obliku praška, TEIKOPOL treba čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C u originalnom pakovanju.

Nakon rekonstitucije rastvor se može čuvati 24 sata u frižideru, na temperaturi od 2-8°C. Rastvor se ne smije zamrzavati. Rastvori koji su čuvani više od 24 h ne smiju se upotrebljavati.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Jedna bezbojna bočica 10 R od stakla tip I sa 20 mm sivim jednostruko zarezanim čepom i 20 mm providnim „flip-off“ zatvaračem koja sadrži prašak za rastvor za injekciju/infuziju i jedna bezbojna opc ampula B forme, koja sadrži 3 ml vode za injekcije, u kartonskoj kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka, ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijali moraju se zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Priprema:

1. Povucite cijelu količinu vode iz ampule rastvarača u špricu.
2. Uklonite providni plastični zatvarač sa bočice tako što ćete ga lagano pritisnuti prema gore.
3. Ubrizgajte cijelu količinu vode u bočicu LAGANO; približno 0,2 ml vode će ostati u šprici.
4. Nježno valjati bočicu među dlanovima, sve dok se prašak potpuno ne otopi, pazeći da se rastvor ne zapjeni. **MORA SE OSIGURATI DA JE SAV PRAŠAK POTPUNO RASTVOREN, ČAK I OKO RUBOVA ČEPA.**
Mućkanje rastvora će dovesti do stvaranja pjene, što otežava povlačenje očekivanog volumena u špricu. Međutim, ako je TEIKOPOL u potpunosti rastvoren, formiranje pjene neće promijeniti koncentraciju rastvora od 200 mg u 3 ml (200 mg bočica) ili 400 mg u 3 ml (400 mg bočica). Ako se formira pjena, potrebno je čekati 15 minuta.
5. Nježno povući rastvor iz bočice u špricu, tako što će se igla postaviti u sredinu gumenog čepa i pokušati uzeti većinu rastvora lijeka TEIKOPOL .
6. Koncentracija pažljivo pripremljenog rastvora će biti 200 mg (200 mg bočica) u 3 ml i 400 mg (bočica od 400 mg) u 3 ml. Važno je da se rastvor pravilno pripremi i pažljivo uvuče u špricu. Primjene bez pažljivo pripremljenih rastvora dovode do primjene doza nižih za 50%.
7. Finalni rastvor je izotoničan a pH vrijednost je između 7,2 i 7,8.
8. Rekonstituisan rastvor se može primijeniti direktno ili razrijediti sa:
 - 0,9% rastvorom natrijum hlorida
 - Ringer-ovim rastvorom
 - rastvorom natrijum laktata (Ringer laktat rastvor, Hartmanov rastvor)
 - 5% rastvorom dekstroze
 - 10% rastvorom dekstroze
 - 0,18 % rastvorom natrijum hlorida i 4% dekstroze
 - 0,45% rastvorom natrij hlorida i 5% rastvorom dekstroze
 - rastvorima za peritonealnu dijalizu koji sadrže 1,36% ili 3,86% dekstroze.
9. Rok trajanja rekonstituisanog rastvora
Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora pripremljenog prema preporuci tokom 24 sata na 2 do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti duži od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako je rekonstitucija obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uvjetima.
10. Rok trajanja razrijeđenog lijeka

Hemijska i fizička stabilnost tokom upotrebe razrijeđenog lijeka pripremljenog prema preporuci dokazana je tokom 24 sata na 2 do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti duži od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako je rekonstitucija obavljena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

POLIFARMA İLAÇ SAN. ve TİC. A. Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın
Ekspres Yolu No:9 Kat:6 Halkalı/Istanbul
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

POLIFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi No: 22/1
Ergene/TEKİRDAĞ
Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Magistralni put bb,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

TEİKOPOL 200 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju: 04-07.3-1-6049/22 od 04.07.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

04.07.2024. godine