

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teicoplanin Bradex 200 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning
Teicoplanin Bradex 400 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg teikoplanin motsvarande minst 200 000 IE.
Efter beredning innehåller lösningarna 200 mg teikoplanin i 3,0 ml.

En injektionsflaska innehåller 400 mg teikoplanin motsvarande minst 400 000 IE.
Efter beredning innehåller lösningarna 400 mg teikoplanin i 3,0 ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver: Vitt till benvitt frystorkat pulver.

Vätska: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teicoplanin Bradex är indicerat för vuxna och barn från födseln för parenteral behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner
- benvävnads- och ledinfektioner
- sjukhusförvärd pneumoni
- samhällsförvärd pneumoni
- komplicerade urinvägsinfektioner
- infektiös endokardit
- peritonit i samband med kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD)
- bakteriemi som uppkommer i samband med någon av de ovan angivna indikationerna.

Teicoplanin Bradex är även indicerat som alternativ oral behandling vid *Clostridioides difficile*-infektionsassocierad diarré och kolit.

Där det är tillämpligt bör teikoplanin administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

Hänsyn bör tas till allmänna råd gällande lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och behandlingstiden bör justeras i enlighet med den underliggande infektionens typ och svårighetsgrad samt patientens kliniska svar, och patientfaktorer såsom ålder och njurfunktion.

Mätning av serumkoncentrationer

Dalkoncentrationer av teikoplanin i serum bör kontrolleras vid steady-state efter att laddningsdosregimen har slutförts för att säkerställa att en lägsta dalkoncentration i serum har uppnåtts:

- För de flesta grampositiva infektioner, dalkoncentrationer av teikoplanin på minst 10 mg / l uppmätt med högpresterande vätskekromatografi (HPLC), eller minst 15 mg / l uppmätt med immunokemisk fluorescenspolarisation (FPIA) metod.
- För endokardit och andra svåra infektioner, dalkoncentrationer av teikoplanin på 15 – 30 mg / l uppmätt med HPLC, eller 30 – 40 mg / l uppmätt med FPIA-metoden.

Vid underhållsbehandling kan kontroll av dalkoncentrationer av teikoplanin i serum utföras minst en gång per vecka för att säkerställa att dessa koncentrationer är stabila.

Vuxna och äldre patienter med normal njurfunktion

<i>Indikationer</i>	Laddningsdos		Underhållsdos	
	Laddningsdos - regim	Måldalkoncentrationer på dag 3 till 5	Underhållsdos	Måldalkoncentrationer vid underhålls- behandling
- Komlicerade hud och mjukvävnadsinfektioner - Pneumoni - Komlicerade uringvägsinfektion	6 mg / kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 intravenösa eller intramuskulära administreringar	> 15 mg / l ¹	6 mg / kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt en gång dagligen	> 15 mg / l ¹ en gång per vecka
- Benvävnads- och ledinfektioner	12 mg / kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 till 5 intravenösa administreringar	> 20 mg / l ¹	12 mg / kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt engång dagligen	> 20 mg / l ¹
- Infektiös endokardit	12 mg / kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 till 5 intravenösa administreringar	30 – 40 mg / l ¹	12 mg / kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt en gång	> 30 mg / l ¹

¹ Uppmätt med FPIA

Dosen ska justeras på kroppsvikt oberoende av patientens vikt.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör beslutas baserat på det kliniska svaret. Vid infektiös endokardit anses vanligtvis minst 21 dagar vara lämpligt. Behandlingen bör inte överskrida 4 månader.

Kombinationsbehandling

Teikoplanin har ett begränsat spektrum av antibakteriell verkan (grampositiv). Det är inte lämpligt som enskilt läkemedel för behandling av vissa typer av infektioner såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd som känslig eller det finns stark misstanke om att de(n) mest sannolika patogenen(-erna) borde vara lämplig(a) för behandling med teikoplanin.

Clostridioides difficile-infektionsassocierad diarré och kolit

Rekommenderad dos är 100–200 mg administrerat oralt två gånger dagligen under 7 till 14 dagar.

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig, såvida inte njurfunktionen är nedsatt (se nedan).

Vuxna och äldre patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig förrän den fjärde behandlingsdagen, då dosen bör justeras för att upprätthålla en dalkoncentration i serum på minst 10 mg / l vid mätning med HPLC eller minst 15 mg/L vid mätning med FPIA-metoden.

Efter den fjärde behandlingsdagen:

- Vid lindrig till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 30 – 80 ml / min): underhållsdosen bör halveras, antingen genom att administrera dosen varannan dag eller genom att administrera halva denna dos en gång dagligen.
- Vid grav njurinsufficiens (kreatininclearance under 30 ml / min) och hos hemodialyspatienter: dosen bör vara en tredjedel av den vanliga dosen, antingen genom att den initiala dosen administreras var tredje dag eller genom att en tredjedel av denna dos administreras en gång dagligen.

Teikoplanin försvinner inte genom hemodialys.

Patienter som behandlas med kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD)

Efter en enskild intravenös laddningsdos med 6 mg / kg kroppsvikt administreras 20 mg / l i påsen med dialyslösning under första veckan, 20 mg / l i olika påsar den andra veckan och därefter 20 mg / l i nattpåsen under den tredje veckan.

Pediatrisk population

Dosrekommendationerna är desamma hos vuxna och barn över 12 år.

Nyfödda och spädbarn upp till 2 månader:

Laddningsdos

En enskild dos med 16 mg / kg kroppsvikt, administrerad intravenöst genom infusion på den första dagen.

Underhållsdos

En dos på 8 mg / kg kroppsvikt, administrerad intravenöst genom infusion en gång dagligen.

Barn (2 månader till 12 år):

Laddningsdos

En enskild dos med 10 mg / kg kroppsvikt administrerad intravenöst var 12:e timme, upprepas 3 gånger.

Underhållsdos

En enskild dos med 6 – 10 mg / kg kroppsvikt, administrerad intravenöst en gång dagligen.

Administreringssätt

Teikoplanin ska administreras intravenöst eller intramuskulärt. Den intravenösa injektionen kan administreras antingen som bolusdos under 3 till 5 minuter eller som en 30 minuters infusion. För nyfödda bör endast infusionsmetoden användas.

Vid *Clostridioides difficile*-associerad diarré och kolit ska teikoplanin administreras oralt. Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Teikoplanin ska inte administreras intraventrikulärt.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga, livshotande överkänslighetsreaktioner, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats för teikoplanin (t.ex. anafylaktisk chock). Om en allergisk reaktion mot teikoplanin uppstår, ska behandlingen utsättas omedelbart och tillämpliga akutåtgärder bör inledas.

Teikoplanin ska administreras med försiktighet hos patienter med känd överkänslighet mot vankomycin, eftersom korsöverkänslighetsreaktioner, inklusive fatal anafylaktisk chock, kan uppstå.

Tidigare anamnes av red man syndrome vid användning av vankomycin utgör ingen kontraindikation mot användning av teikoplanin.

Infusionsrelaterade reaktioner

I sällsynta fall (även vid första dosen) har red man syndrome (ett komplex av symtom innefattande klåda, urtikaria, erytem, angioneurotiskt ödem, takykardi, hypotoni och dyspné) observerats.

Dessa reaktioner kan upphöra med avbruten eller långsam infusion. Infusionsrelaterade reaktioner kan begränsas om den dagliga dosen inte ges som bolusinjektion, utan infunderas under 30 minuter.

Allvarliga kutana reaktioner

Allvarliga kutana reaktioner (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) vilka kan vara livshotande eller fatala har rapporterats vid användning av teikoplanin (se avsnitt 4.8). Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har också rapporterats vid användning av teikoplanin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador eller pustulösa utslag, eller andra tecken på hudöverkänslighet) och övervakas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på allvarliga hudreaktioner förekommer bör behandlingen med teikoplanin utsättas och alternativ behandling övervägas.

Antibakteriellt spektrum

Teikoplanins antibakteriella spektrum är begränsat till gram-positiva bakterier. Det är inte lämpligt som enskilt läkemedel för behandling av vissa typer av infektioner såvida inte patogenen redan är

dokumenterad och känd som känslig eller vid stark misstanke om att de(n) mest sannolika patogenen(erna) borde vara lämplig(a) för behandling med teikoplanin.

Vid rationell användning av teikoplanin bör hänsyn tas till det antibakteriella spektrumet, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten. Med denna utgångspunkt förväntas i de flesta fall teikoplanin användas för att behandla svåra infektioner hos patienter för vilka standardbehandling med andra antibiotika anses vara olämplig.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats i samband med teikoplaninbehandling (se avsnitt 4.8). Regelbundna hematologiska undersökningar, inklusive fullständigt blodstatus, rekommenderas under behandlingen.

Nefrotoxicitet

Nefrotoxicitet och njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlas med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter med njursufficiens som behandlas med den höga laddningsdosen av teikoplanin, och de som får teikoplanin i kombination med eller följande andra läkemedel med känd nefrotoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin och cisplatin) bör kontrolleras noggrant och bör få hörseltest (se "Ototoxicitet" nedan).

Eftersom teikoplanin i huvudsak utsöndras via njurarna, ska teikoplanindosen anpassas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Ototoxicitet

Liksom med andra glykopeptider har ototoxicitet (dövhet och tinnitus) rapporterats hos patienter som behandlats med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar tecken och symtom på hörselnedsättning eller sjukdomar i innerörat under behandling med teikoplanin bör noggrant följas upp och kontrolleras, särskilt vid långvarig behandling och hos patienter med njursinsufficiens. Patienter som behandlas med teikoplanin i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller nefrotoxisk/ototoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra) bör kontrolleras noggrant och nyttan av teikoplanin utvärderas om hörseln försämras.

Särskilda försiktighetsåtgärder måste vidtas när teikoplanin administreras till patienter med samtidig behandling med ototoxiska och/eller nefrotoxiska läkemedel för vilka det rekommenderas att regelbundna hematologiska-, lever- och njurfunktionsprover tas.

Superinfektion

Liksom med andra antibiotika kan användning av teikoplanin, särskilt om den är långvarig, leda till överväxt av icke-känsliga organismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen, måste lämpliga åtgärder vidtagas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teikoplanin och aminoglykosidlösningar är oförenliga och får inte blandas för injektion; dock är de förenliga i dialysvätska och kan användas vid behandling av CAPD-relaterad peritonit.

Teikoplanin ska användas med försiktighet i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller neurotoxisk/ototoxisk potential. Dessa innefattar t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra (se avsnitt 4.4 "Nefrotoxicitet" och "Ototoxicitet"). Det finns dock ingen evidens för synergistisk toxicitet i kombination med teikoplanin.

I kliniska studier har teikoplanin administrerats till många patienter som redan behandlats med olika läkemedel, inklusive andra antibiotika, antihypertensiva medel, anestetika, läkemedel för hjärtat och diabetesmedel utan evidens på skadliga interaktioner.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från användning av teikoplanin hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3): hos råttor fanns en ökad incidens av dödfödsel och neonatal mortalitet. Den potentiella risken för människa är okänd. Därför bör inte teikoplanin användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. En potentiell risk för skador på innerörat och njurar hos fostret kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om teikoplanin utsöndras i bröstmjolk. Det finns ingen information om utsöndrande av teikoplanin i mjölk hos djur. Beslut om amning ska fortsätta/avbrytas eller behandlingen med teikoplanin ska fortsätta/utsättas bör tas med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen med teikoplanin för modern.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur har inte visat någon evidens för nedsatt fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teicoplanin Bradex har liten effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Teikoplanin kan orsaka yrsel och huvudvärk. Förmågan att köra fordon eller använda maskiner kan påverkas. Patienter som drabbas av dessa biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan anges samtliga biverkningar som förekom med en större incidens än placebo och hos fler än en patient enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i ordning efter fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/ 10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Abscess		Superinfektion (överväxt av icke känsliga organismer)

Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili			Agranulocytos, neutropeni, pancytopeni
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion (anafylaxi) (se avsnitt 4.4)			Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk			Kramper
Öron och balansorgan		Dövhet, hörselnedsättning (se avsnitt 4.4), tinnitus, vestibulär sjukdom			
Blodkärl		Flebit			Tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkospasm			
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, illamående			
Hud och subkutan vävnad	Utslag, erytem, klåda		Red man syndrome (t.ex. rodnad på övre delen av kroppen) (se avsnitt 4.4)		Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, Akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, angioödem, exfoliativ dermatit, urtikaria (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Förhöjt serumkreatinin			Njursvikt (inklusive akut njursvikt) (se nedan beskrivning av utvalda biverkningar) *
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta, feber				Abscess på injektionsstället, frossa (stelhet)

Undersökningar		Förhöjda transaminaser (övergående avvikande transaminaser), förhöjda alkaliska fosfater i blodet (övergående avvikande alkaliska fosfater)			
----------------	--	---	--	--	--

Beskrivning av utvalda biverkningar

* Baserat på litteraturreporter är den uppskattade frekvensen för nefrotoxicitet ca 2% hos patienter som får en låg laddningsdos på i genomsnitt 6 mg / kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på i genomsnitt 6 mg / kg en gång dagligen.

I en observationssäkerhetsstudie efter godkännande som inkluderade 300 patienter med en medelålder på 63 år (behandlade för ben- och ledinfektion, endokardit eller andra svåra infektioner) som fick den höga doseringsregimen 12 mg / kg två gånger dagligen (5 laddningsdoser som median) följt av en underhållsdos på 12 mg / kg en gång dagligen var den observerade frekvensen av bekräftad nefrotoxicitet 11,0% (95% KI = [7,4%; 15,5%]) under de första 10 dagarna. Den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista dosen var 20,6% (95% KI = [16,0%; 25,8%]). Hos patienter som fick mer än 5 höga laddningsdoser på 12 mg / kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på 12 mg / kg en gång dagligen, observerades den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista administreringen till 27% (95% KI = [20,7%; 35,3%]) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Fall av oavsiktlig administrering av för höga doser till pediatrika patienter har rapporterats. I ett fall förekom agitation hos en 29 dagar gammal nyfödd som administrerats 400 mg intravenöst (95 mg / kg).

Behandling

Behandling av överdosering av teikoplanin bör vara symtomatisk. Teikoplanin försvinner inte genom hemodialys och endast långsamt genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA02

Verkningsmekanism

Teikoplanin hämmar tillväxten av känsliga organismer genom att förhindra cellväggens biosyntes på ett annat ställe än det som påverkas av betalaktamer. Peptidoglykansyntesen blockeras genom specifik bindning till rester av D-alanyl-D-alanin.

Resistensmekanism

- Resistens mot teikoplanin kan baseras på följande mekanismer: Modifierad målstruktur: denna form av resistens har särskilt förekommit vid *Enterococcus faecium*. Modifieringen baseras på utbyte av den slutliga D-alanin-D-alanin-funktionen hos aminosyrakedjan i en mureinprekursor med D-Ala-D-laktat, vilket minskar affiniteten till vankomycin. De ansvariga enzymerna är nyligen syntetiserad D-laktat dehydrogenas eller ligas.
- Stafylokockernas minskade känslighet eller resistens mot teikoplanin baseras på överproduktionen av mureinprekursorer till vilka teikoplanin binds.

Korsresistens mellan teikoplanin och glykoproteinet vankomycin kan förekomma. Ett antal vankomycinresistenta enterokocker är känsliga för teikoplanin (Van-B fenotyp).

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för teikoplanin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Teikoplaninets antimikrobiella verkan beror i huvudsak på tiden under vilken substansens nivå är högre än patogenens minsta hämmande koncentration (MIC).

Känslighet

Prevalensen av resistens kan variera geografiskt samt över tid för vissa arter och lokal information gällande resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör vid behov efterfrågas när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva bakterier</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^a
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inklusive meticillinresistenta stammar)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> underart <i>equisimilis</i> ^a
(Streptokocker grupp C och G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptokocker i gruppen viridans</i> ^{a b}

Anaeroba grampositiva bakterier
<i>Clostridioides difficile</i> ^a
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^a
Arter för vilka förvärvat resistens kan utgöra ett problem
Aeroba grampositiva bakterier
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Naturligt resistenta bakterier
Alla gramnegativa bakterier
Andra bakterier
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

^a Inga aktuella data fanns tillgängliga då tabellerna publicerades. Primärlitteratur, standardvolymeter och behandlingsrekommendationer förutsätter känslighet

^b Samlingsterm för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på de faktiska streptokockarterna

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Teikoplanin administreras parenteralt (intravenöst eller intramuskulärt). Efter intramuskulär administrering är biotillgängligheten för teikoplanin (jämfört med intravenös administrering) nästan fullständig (90 %). Efter sex dagliga intramuskulära administreringar med 200 mg är den genomsnittliga (SD) maximala teikoplaninkoncentrationen ($C_{\max}$) 12,1 (0,9) mg / l och uppstår 2 timmar efter administrering.

Efter en laddningsdos på 6 mg / kg administrerad intravenöst var 12:e timme under 3 till 5 administreringar, varierar $C_{\max}$ -värden mellan 60 till 70 mg / l och $C_{\min}$ ligger vanligtvis över 10 mg / l. Efter en intravenös laddningsdos med 12 mg / kg administrerad var 12:e timme under 3 administreringar beräknas genomsnittliga värden för $C_{\max}$ och $C_{\min}$ vara cirka 100 mg / l respektive 20 mg / l.

Efter en underhållsdos på 6 mg / kg administrerad en gång dagligen är värdena $C_{\max}$ och $C_{\min}$ cirka 70 mg / l respektive 15 mg / l. Efter en underhållsdos på 12 mg / kg en gång dagligen varierar $C_{\min}$ -värdena mellan 18 till 30 mg / l.

Vid administrering oralt absorberas inte teikoplanin från magtarmkanalen. Vid oral administrering med 250 eller 500 mg som enskild dos hos friska individer detekteras inte teikoplanin i serum eller urinen, men återfinns endast i feces (cirka 45 % av administrerad dos) som oförändrat läkemedel.

Distribution

Bindning till serumproteiner hos människa varierar från 87,6 till 90,8 % utan någon variation i funktionen hos teikoplaninkoncentrationerna. Teikoplanin binds i huvudsak till serumalbumin hos människa. Teikoplanin distribueras inte till röda blodkroppar.

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) varierar från 0,7 till 1,4 ml / kg. De högsta V_{ss} -värdena observeras i de nyligen utförda studier där provtagningsperioden var längre än 8 dagar. Teikoplanin distribueras i huvudsak i lung-, myokard- och benvävnad med vävnads-/serumkvoter över 1. I blåsvätska, synovialvätska och peritonealvätska varierade vävnads-/serumkvoten från 0,5 till 1.

Elimineringen av teikoplanin från peritonealvätska sker med samma hastighet som från serum. I pleuravätska och subkutan fettvävnad ligger vävnads-/serumkvoten mellan 0,2 och 0,5. Teikoplanin penetrerar inte med lätthet in i cerebrospinalvätska (CSV).

Metabolism

Teikoplanin i oförändrad form är den huvudsakliga föreningen som identifieras i plasma och urin, vilket tyder på minimal metabolism. Två metaboliter bildas sannolikt genom hydroxylering och representerar 2 till 3 % av administrerad dos.

Eliminering

Oförändrat teikoplanin utsöndras i huvudsak via urinvägarna (80 % inom 16 dagar) medan 2,7 % av administrerad dos återfinns i feces (utsöndring via gallan) inom 8 dagar efter administrering.

Elimineringshalveringstiden för teikoplanin varierar från 100 till 170 timmar i de senast utförda studierna där blodprover togs under cirka 8 till 35 dagar.

Teikoplanin har en låg total clearance i intervallet 10 till 14 ml / timme / kg och en njurclearance i intervallet 8 till 12 ml / timme / kg, vilket tyder på att teikoplanin i huvudsak utsöndras via njurens mekanism.

Linjäritet

Teikoplanin uppvisade linjär farmakokinetik i dosintervallet 2 till 25 mg / kg.

Särskilda populationer

- *Nedsatt njurfunktion:*

Eftersom teikoplanin elimineras via njurarna, minskar elimineringen av teikoplanin i enlighet med graden av nedsatt njurfunktion. Teikoplaninets totala clearance och njurclearance beror på kreatininclearance.

- *Äldre patienter:*

Hos äldre patienter modifieras inte teikoplaninets farmakokinetik annat än vid nedsatt njurfunktion.

- *Pediatrisk population*

En högre total clearance (15,8 ml / timme / kg för nyfödda, 14,8 ml / timme / kg för en genomsnittlig ålder på 8 år) och en kortare elimineringshalveringstid (40 timmar för nyfödda, 58 timmar för 8 år) observeras jämfört med hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepad parenteral administrering till råtta och hund observerades effekter på njurarna som visades vara dosberoende och reversibla. Studier för att undersöka potentialen att orsaka ototoxicitet hos marsvin tyder på att en lindrig nedsättning av kokeär och vestibulär funktion är möjlig vid avsaknad av morfologisk skada.

Subkutan administrering av teikoplanin med upp till 40 mg / kg / dag hade ingen effekt på hanens eller honans fertilitet hos råtta.

I embryofetala utvecklingsstudier observerades inga missbildningar efter subkutan administrering med upp till 200 mg / kg / dag hos råtta och intramuskulär administrering med upp till 15 mg / kg / dag hos kanin. Hos råtta fanns dock en ökad incidens av dödfödsel vid doser på 100 mg / kg / dag och högre samt neonatal mortalitet vid 200 mg / kg / dag. Denna effekt rapporterades inte vid 50 mg / kg / dag.

En peri- och postnatal studie på råtta visade inga effekter på fertiliteten hos F1- generationen eller på överlevnad och utveckling hos F2-generationen efter subkutan administrering med upp till 40 mg / kg / dag.

Teikoplanin uppvisade ingen potential att orsaka antigenicitet (hos mus, marsvin eller kanin), genotoxicitet eller lokal irritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Teikoplanin och aminoglykosider är inkompatibla vid direkt blandning och får inte blandas före injektion. Om teikoplanin administreras vid kombinationsbehandling med andra antibiotika måste beredningen administreras separat.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulvrets och vätskans hållbarhet i originalförpackning:

3 år

Hållbarhet för beredd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning för beredd lösning preparerad enligt rekommendation har påvisats under 24 timmar vid 2 till 8 °C.

Hållbarhet för beredd och ytterligare utspädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet för en beredd lösning, som är framställd enligt rekommendation, har visats under 24 timmar vid 2 to 8 °C och för ytterligare 24 timmar vid 2 to 8 °C då man fortsatt späda lösningen till koncentrationer mellan 4 mg / ml och 20 mg / ml.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska (om inte metoden för öppning / beredning / spädning utesluter risken för mikrobiologisk förorening) produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart så är lagringstid och användningsbetingelser användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver och lösning förpackade för försäljning kräver inga särskilda förvaringsbetingelser.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Originalförpackning:

Teicoplanin 200 mg är förpackat i typ 1-glas med användbar volym på 10 ml, förseglad med (typ 1) brombutylgummipropp och aluminiumkork med en "flip-off" topp av plast.

Teicoplanin 400 mg är förpackat i typ 1-glas med användbar volym på 22 ml, förseglad med (typ 1) brombutylgummipropp och aluminiumkork med en "flip-off" topp av plast.

Vatten för injektionsvätskor (lösning) är förpackat i en färglös ampull av typ I-glas med en nominell volym > 5 ml eller i en ampull av polypropylen med skruvkork med en nominell volym ≥ 3 ml.

Förpackningsstorlekar:

Kartong x 1 injektionsflaska x 200 mg + 1 ampull x 3 ml spädningsvätska

Kartong x 10 injektionsflaskor x 200 mg + 10 ampuller x 3 ml spädningsvätska

Kartong x 1 injektionsflaska x 400 mg + 1 ampull x 3 ml spädningsvätska

Kartong x 10 injektionsflaskor x 400 mg + 10 ampuller x 3 ml spädningsvätska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Beredning/utspädning ska göras under aseptiska förhållanden.

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

Preparering av beredd lösning

- Injicera 3 ml av den medföljande spädningsvätskan långsamt i injektionsflaskan med pulver.
- Rulla försiktigt injektionsflaskan mellan händerna tills pulvret är helt upplöst. Om det bildas skum bör lösningen stå i cirka 15 minuter. Använd endast klar och gulfärgad lösning.

Injektionsflaskans nominella teikoplanininnehåll	200 mg	400 mg
Volym i injektionsflaskan med pulver	10 ml	22 ml
Uppdragbar volym från ampullen med spädningsvätska för beredning	3 ml	3 ml

Volym innehållande nominell teikoplanindos (extraherad med 5 ml-spruta och 23 G-kanyl)	3 ml	3 ml
--	------	------

ph 7,2 - 7,8

Osmolalitet: 264 – 275 mOsm / kg (för 200 mg) och 285 – 305 mOsm / kg (för 400 mg)
Således är den beredda lösningen isoton och kräver ingen ytterligare spädning före administration.

Den beredda lösningen kan ges direkt som en injektion, ytterligare spädas eller ges som en oral lösning.

Preparering av spädd lösning före infusion:

Teikoplanin 200 mg och 400 mg kan administreras i följande infusionslösningar i en slutgiltig koncentration mellan 4 mg / ml och 20 mg / ml:

- Natriumkloridlosning 9 mg / ml (0,9%)
- Glukos 50 mg / ml (5%)
- Ringer-laktatlösning
- Natriumklorid 1,8 mg / ml (0,18%) och glukoslösning 40 mg / ml (4%)
- Peritonealdialyslösning innehållande glukos 13,6 mg / ml (1,36%)
- Peritonealdialyslösning innehållande glukos 38,6 mg / ml (3,86%)
- Ringerlösning
- Glukoslösning 100 mg / ml (10%)
- Natriumklorid 4,5 mg / ml (0,45%) och glukoslösning 50 mg / ml (5%)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRADEx S.A.,
27 Asklipiou street, GR-14568 Kryoneri, Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teicoplanin Bradex 200 mg: MTnr 58492
Teicoplanin Bradex 400 mg: MTnr 58493

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-04-27/2025-01-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-19