

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teicoplanine Hikma 200 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing
Teicoplanine Hikma 400 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg teicoplanine equivalent aan minstens 200.000 IE.
Elke injectieflacon bevat 400 mg teicoplanine equivalent aan minstens 400.000 IE.

Na reconstitutie bevatten de oplossingen 200 mg teicoplanine in 3,0 ml en 400 mg in 3,0 ml.

Hulpstof met bekend effect: 10 mg natrium per injectieflacon

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing
Wit tot geelachtig gelyofiliseerd poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teicoplanine Hikma is geïndiceerd bij volwassenen en bij kinderen vanaf de geboorte, voor de parenterale behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen,
- bot- en gewrichtsinfecties,
- binnen het ziekenhuis verworven longontsteking (hospital-acquired pneumonia),
- buiten het ziekenhuis verworven longontsteking (community-acquired pneumonia),
- gecompliceerde urineweginfecties,
- infectieuze endocarditis,
- peritonitis geassocieerd met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD),
- bacteriëmie die optreedt samen met één van de hierboven vermelde indicaties.

Teicoplanine Hikma is ook geïndiceerd als een alternatieve orale behandeling voor met *Clostridioides difficile* infectie geassocieerd met diarree en colitis.

Waar van toepassing, moet teicoplanine worden toegediend in combinatie met andere antibacteriële middelen.

Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de officiële richtlijnen inzake het correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en de behandelingsduur moeten worden aangepast aan het onderliggende type en de ernst van de infectie, de klinische respons van de patiënt, en patiëntfactoren zoals leeftijd en nierfunctie.

Meten van serumconcentraties

Dalconcentraties van teicoplanine in serum moeten in steady-state worden gemonitord na voltooiing van het oplaaddosischema om zeker te zijn dat een minimale dalconcentratie in serum is bereikt:

- Voor de meeste Gram-positieve infecties, dalconcentraties van teicoplanine van minstens 10 mg/l wanneer gemeten aan de hand van een High Performance Liquid Chromatography (HPLC), of minstens 15 mg/l wanneer gemeten met de Fluorescentie Polarisation Immunoassay (FPIA) methode.
- Voor endocarditis en andere ernstige infecties, dalconcentraties van teicoplanine van 15-30 mg/l wanneer gemeten met HPLC, of 30-40 mg/l wanneer gemeten met de FPIA-methode.

Tijdens de onderhoudsbehandeling kan controle van dalconcentraties van teicoplanine in serum ten minste eenmaal per week plaatsvinden om zeker te zijn dat deze concentraties stabiel zijn.

Volwassenen en oudere patiënten met normale nierfunctie

<i>Indicaties</i>	Oplaaddosis		Onderhoudsdosis	
	Oplaaddosis-schema	Doelwaarden voor dalconcentraties op dag 3 tot 5	Onderhoudsdosis	Doelwaarden voor dalconcentraties tijdens de onderhoudsfase
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen - Longontsteking - Gecompliceerde urineweginfecties	6 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur voor een totaal van 3 intraveneuze of intramusculaire toedieningen	>15 mg/l ¹	6 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of intramusculair eenmaal daags	>15 mg/l ¹ eenmaal per week
- Bot- en gewrichtsinfecties	12 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur voor een totaal van 3 tot 5 intraveneuze toedieningen	>20 mg/l ¹	12 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of intramusculair eenmaal daags	>20 mg/l ¹
- Infectieuze endocarditis	12 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur voor een totaal van 3 tot 5 intraveneuze toedieningen	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of intramusculair eenmaal daags	>30 mg/l ¹

¹ Gemeten met FPIA

De dosis moet worden bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht, ongeacht het gewicht van de patiënt.

Behandelingsduur

De behandelingsduur moet worden bepaald op basis van de klinische respons. Voor infectieuze endocarditis wordt een minimum van 21 dagen doorgaans als geschikt beschouwd. De behandeling mag niet langer duren dan 4 maanden.

Combinatietherapie

Teicoplanine heeft een beperkt spectrum van antibacteriële activiteit (Gram-positief). Het is niet geschikt voor gebruik als monotherapie voor de behandeling van enkele soorten infecties, tenzij het pathogeen reeds gedocumenteerd is en zeker gevoelig is, of wanneer er een sterk vermoeden bestaat dat het/de meest waarschijnlijke pathoge(n)en geschikt zou(de)n zijn voor behandeling met teicoplanine.

Met *Clostridioides difficile*-infectie geassocieerde diarree en colitis

De aanbevolen dosis is 100-200 mg tweemaal daags oraal toegediend gedurende 7 tot 14 dagen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist, behalve bij nierinsufficiëntie (zie hieronder).

Volwassenen en oudere patiënten met verminderde nierfunctie

Dosisaanpassing is niet vereist tot de vierde behandelingsdag, waarop de dosis moet worden aangepast om een dalconcentratie in serum te handhaven van minstens 10 mg/l wanneer gemeten met HPLC, of ten minste 15 mg/l wanneer gemeten met de FPIA methode.

Na de vierde behandelingsdag:

- Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatineklaring 30-80 ml/min): de onderhoudsdosis dient te worden gehalveerd, hetzij door de dosis om de twee dagen toe te dienen, hetzij door de helft van deze dosis eenmaal daags toe te dienen.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) en bij hemodialysepatiënten:
de dosis dient een derde van de gebruikelijke dosis te zijn, hetzij door toediening van de initiële eenheidsdosis om de drie dagen, hetzij door toediening van een derde van deze dosis eenmaal daags.

Teicoplanine wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Patiënten in continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)

Na een enkele intraveneuze oplaaddosis van 6 mg/kg lichaamsgewicht, wordt 20 mg/l toegediend in de zak met dialyseoplossing in de eerste week, 20 mg/l in verschillende zakken in de tweede week, en dan 20 mg/l in de zak die 's nachts toegediend wordt in de derde week.

Pediatrische patiënten

De dosisaanbevelingen zijn hetzelfde bij volwassenen en bij kinderen ouder dan 12 jaar.

Neonaten en kinderen tot de leeftijd van 2 maanden:

Oplaaddosis

Eén enkele dosis van 16 mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend via een infuus op de eerste dag.

Onderhoudsdosis

Eén enkele dosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags intraveneus toegediend via een infuus.

Kinderen (2 maanden tot 12 jaar):

Oplaaddosis

Eén enkele dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht, elke 12 uur intraveneus toegediend, 3 maal te herhalen.

Onderhoudsdosis

Eén enkele dosis van 6-10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal daags intraveneus toegediend.

Wijze van toediening

Teicoplanine moet intraveneus of intramusculair worden toegediend. De intraveneuze injectie kan ofwel als een bolus gedurende 3 tot 5 minuten, ofwel als een infuus van 30 minuten worden toegediend.

Bij neonaten mag alleen de infusiemethode worden toegepast en zuigelingen tot 2 maanden.

Voor *Clostridioides difficile*-infectie-gerelateerde diarree en colitis moet de orale route worden gebruikt.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Teicoplanine mag niet intraventriculair worden toegediend.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige, levensbedreigende, soms fatale overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld met teicoplanine (bijvoorbeeld anafylactische shock). Indien een allergische reactie op teicoplanine optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt en moeten de geschikte noodmaatregelen worden gestart.

Teicoplanine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met bekende overgevoeligheid voor vancomycine, omdat er zich kruisreacties van overgevoeligheid, waaronder fatale anafylactische shock, kunnen voordoen.

Het “red man syndrome” met vancomycine in de voorgeschiedenis is echter geen contra-indicatie voor het gebruik van teicoplanine.

Infusiegerelateerde reacties

In zeldzame gevallen (zelfs bij de eerste dosis), werd “red man syndrome” (een symptomencomplex van pruritus, urticaria, erytheem, angioneurotisch oedeem, tachycardie, lage bloeddruk, dyspneu) waargenomen. Het infuus stoppen of vertragen kan deze reacties doen verdwijnen. Infusiegerelateerde reacties kunnen worden beperkt indien de dagelijkse dosis niet via een bolusinjectie wordt toegediend, maar via een infusie van 30 minuten.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld bij het gebruik van teicoplanine (zie rubriek 4.8). Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is ook gemeld bij het gebruik van teicoplanine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag vaak met blaarvorming of mucosale laesies of pustulaire huiduitslag, of elk ander teken van overgevoeligheid voor de huid) en nauwlettend worden gecontroleerd. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op ernstige huidreacties, moet teicoplanine worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Spectrum van antibacteriële activiteit

Teicoplanine heeft een beperkt spectrum van antibacteriële activiteit (*Gram-positief*). Het is niet

geschikt voor gebruik als monotherapie voor de behandeling van enkele soorten infecties, tenzij het pathogeen reeds gedocumenteerd is en zeker gevoelig is, of wanneer er een sterk vermoeden bestaat dat het/de meest waarschijnlijke pathoge(n)en geschikt zou(den) zijn voor behandeling met teicoplanine.

Bij verantwoord gebruik van teicoplanine moet rekening worden gehouden met het spectrum van bacteriële activiteit, het veiligheidsprofiel en de geschiktheid van een standaard antibacteriële activiteit voor behandeling van de individuele patiënt. Op grond daarvan zal naar verwachting in de meeste gevallen teicoplanine worden gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties bij patiënten voor wie de standaard antibacteriële activiteit als ongeschikt wordt beschouwd.

Trombocytopenie

Trombocytopenie werd gemeld met teicoplanine (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling worden periodieke bloedonderzoeken aanbevolen, inclusief volledige bloedtelling.

Nefrotoxiciteit

Nefrotoxiciteit en nierfalen werden gemeld bij met teicoplanine behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten die het hoge oplaaddosisregime van teicoplanine krijgen en diegenen die teicoplanine krijgen samen met of opeenvolgend op geneesmiddelen met gekende mogelijke nefrotoxiciteit (bijv. aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, en cisplatine) moeten onder zorgvuldig toezicht blijven, en ook gehoortesten doen (zie "Ototoxiciteit" hieronder).

Aangezien teicoplanine hoofdzakelijk uitgescheiden wordt door de nieren, moet de dosis teicoplanine bij patiënten met nierinsufficiëntie worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Ototoxiciteit

Net zoals met andere glycopeptiden werd ototoxiciteit (doofheid en tinnitus) gemeld bij met teicoplanine behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten die tekenen en symptomen van gehoorstoornis of stoornissen van het binnenoor ontwikkelen tijdens de behandeling met teicoplanine moeten zorgvuldig worden geëvalueerd en gemonitord, vooral bij langdurige behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten die teicoplanine gelijktijdig of opeenvolgend met andere geneesmiddelen met gekend nefrotoxisch en/of neurotoxisch/ototoxisch potentieel krijgen (bijv. aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, cisplatine, furosemide en etacrynezuur) moeten zorgvuldig worden gemonitord en het voordeel van teicoplanine moet worden geëvalueerd indien het gehoorvermogen verslechtert.

Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen wanneer teicoplanine wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdige behandeling moeten krijgen met ototoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen, waarvoor wordt aanbevolen regelmatig hematologische, leverfunctie- en nierfunctietesten te doen.

Superinfectie

Net als met andere antibiotica kan het gebruik van teicoplanine, vooral bij langdurig gebruik, tot een overgroei van niet-gevoelige organismen leiden. Indien superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten de geschikte maatregelen worden getroffen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Teicoplanine- en aminoglycoside-oplossingen zijn onverenigbaar en mogen niet worden gemengd voor injectie; ze zijn echter wel verenigbaar in dialysevloeistof en mogen vrij worden gebruikt bij de behandeling van CAPD-gerelateerde peritonitis. Teicoplanine moet met voorzichtigheid worden gebruikt samen met of opeenvolgend op andere geneesmiddelen met gekendnefrotisch en/of neurotoxisch/ototoxisch potentieel. Deze omvatten bijv. aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, cisplatine, furosemide en etacrynezuur (zie rubriek 4.4 “Nefrotoxiciteit” en “Ototoxiciteit”). Er is echter geen bewijs van synergistische toxiciteit in combinaties met teicoplanine.

Teicoplanine werd in klinische onderzoeken toegediend aan vele patiënten die reeds verschillende geneesmiddelen kregen waaronder andere antibiotica, antihypertensiva, anesthetica, hartmedicatie en antidiabetesmiddelen, zonder tekenen van negatieve interactie.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van teicoplanine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge doses (zie rubriek 5.3): bij ratten was er een verhoogde incidentie van doodgeboren jongen en neonatale mortaliteit. Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Daarom mag teicoplanine niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk noodzakelijk. Een mogelijk risico op schade aan het binnenoor en de nieren bij de foetus kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of teicoplanine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van teicoplanine in dierlijke melk. Er moet worden besloten of borstvoeding ofwel behandeling met teicoplanine respectievelijk moet worden gecontinueerd of gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Reproductieonderzoek bij dieren heeft geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Teicoplanine Hikma heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Teicoplanine kan duizeligheid en hoofdpijn veroorzaken. Dit kan invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die deze bijwerkingen ondervinden mogen niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen die met een hogere frequentie voorkwamen dan met de placebo genoteerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen voorgesteld in dalende volgorde van ernst.

Systeem/orgaan- klassen	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Abces		Superinfectie (overgroei van niet-gevoelige organismen)
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen		Leukopenie trombocytopenie, eosinofilie			Agranulocytose, neutropenie, pancytopenie
Immuun- systeem- aandoeningen		Anafylactische reactie (anafylaxie) (zie rubriek 4.4)			Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizelig- heid, hoofdpijn			Convulsies
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen		Doofheid, gehoorverlies (zie rubriek 4.4), tinnitus, vestibulaire aandoening			
Bloedvat- aandoeningen		Flebitis			Tromboflebitis
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Bronchospasme			
Maagdarm- stelselaan- doeningen		Diarree, braken, misselijk- heid			
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Huid- uitslag, ery- theem, pruritus		Red man syndrome (bijv. rood worden van het bovenlichaam) (zie rubriek 4.4)		Toxische epidermale necrolyse, Stevens- Johnson syndroom, Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose, erythema multiforme, angio- oedeem, exfoliatieve dermatitis, urticaria (zie rubriek 4.4)

Nier- en urineweg-aandoeningen		Bloed creatinine verhoogd			Renaal falen (inclusief acuut nierfalen) (zie hieronder de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn, pyrexie				Abces op de injectieplaats, koude rillingen (rigors)
Onderzoeken		Transaminasen verhoogd (tijdelijke afwijking in transaminasen), bloedalkalinefosfatase verhoogd (tijdelijke afwijking in alkalische fosfatase)			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Op basis van literatuurverslagen is het geschatte percentage nefrotoxiciteit bij patiënten die een lage oplaaddosis van gemiddeld 6 mg/kg tweemaal daags kregen, gevolgd door een onderhoudsdosis van gemiddeld 6 mg/kg eenmaal daags, ongeveer 2%.

In een observationele veiligheidsstudie na autorisatie waarbij 300 patiënten werden geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (behandeld voor bot- en gewrichtsinfectie, endocarditis of andere ernstige infecties) die het hoge oplaaddosisregime kregen van 12 mg/kg tweemaal daags (en gemiddeld 5 oplaaddoses kregen), gevolgd door een onderhoudsdosis van 12 mg/kg eenmaal daags, was het waargenomen percentage bevestigde nefrotoxiciteit 11,0% (95%-BI = [7,4%; 15,5%]) gedurende de eerste 10 dagen. Het cumulatieve percentage nefrotoxiciteit vanaf het begin van de behandeling tot 60 dagen na de laatste dosis was 20,6% (95%-BI = [16,0%; 25,8%]). Bij patiënten die meer dan 5 hoge oplaaddoses van 12 mg/kg tweemaal daags kregen, gevolgd door een onderhoudsdosis van 12 mg/kg eenmaal daags, was het waargenomen cumulatieve percentage nefrotoxiciteit vanaf het begin van de behandeling tot 60 dagen na de laatste toediening 27% (95%-BI = [20,7%; 35,3%]) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn gevallen gemeld van accidentele toediening van excessieve doses aan pediatrische patiënten. In één geval trad agitatie op bij een 29 dagen oude baby die 400 mg intraveneus (95 mg/kg) had gekregen.

Behandeling

De behandeling van een overdosering met teicoplanine dient symptomatisch te zijn. Teicoplanine wordt niet verwijderd door hemodialyse en slechts langzaam door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glycopeptide antibacteriële middelen, ATC-code: J01XA 02

Werkingsmechanisme

Teicoplanine remt de groei van gevoelige organismen door het verstoren van de biosynthese van de celwand op een andere locatie dan de door bèta-lactamasen aangetaste plaatsen. De peptidoglycansynthese wordt geremd door specifieke binding aan residuen van D-alanyl-D-alanine.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen teicoplanine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Gemodificeerde doelstructuur: deze vorm van resistentie kwam vooral voor bij *Enterococcus faecium*. De modificatie is gebaseerd op de uitwisseling van de terminale D-alanine-D-alaninefunctie van de aminozuurketen in een mureïne voorloper met D-Ala-D-lactaat, waardoor de affiniteit voor vancomycine vermindert. De verantwoordelijke enzymen zijn een nieuw gesynthetiseerd D-lactaatdehydrogenase of ligase.
- De verminderde gevoeligheid of resistentie van stafylokokken tegen teicoplanine is gebaseerd op de overproductie van mureïne voorlopers waaraan teicoplanine is gebonden.

Er kan kruisresistentie optreden tussen teicoplanine en de glycoproteïne vancomycine. Een aantal vancomycine-resistente enterokokken zijn gevoelig voor teicoplanine (VanB fenotype).

Breekpunten in gevoeligheidstesten

De MIC-breekpunten volgens de Europese Commissie voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), versie 3.1, 11 februari 2013 zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Staphylococci coagulase-negatief ^a	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/ml
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G) ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Viridans-groep streptococci ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Gram-positieve anaëroben met uitzondering van <i>Clostridioides difficile</i>	IE	IE
FK/FD (niet-soort-gerelateerde) breekpunten ^{c,d}	IE	IE

^a MIC's van glycopeptide zijn methode-afhankelijk en moeten worden bepaald met bouillon microdilutie (referentie ISO 20776). *S. aureus* met vancomycine MIC-waarden van 2 mg/ml liggen op de grens van de wildtype MIC-verdeling en de klinische respons kan verstoord zijn. Het resistentiebreekpunt voor *S. aureus* werd verlaagd tot 2 mg/ml om te vermijden dat intermediaire GISA-isolaten worden gemeld daar ernstige infecties met GISA-isolaten niet behandelbaar zijn met verhoogde doses vancomycine of teicoplanine.

^b Isolaten met MIC-waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer zeldzaam of nog niet gemeld. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstesten op een dergelijk isolaat moeten worden herhaald en indien het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium worden verstuurd. Tot er bewijs is van een klinische respons voor isolaten met bevestigde MIC hoger dan het actuele resistentiebreekpunt, moeten ze als

resistent worden gerapporteerd.

^c IE wijst erop dat er onvoldoende bewijs is dat de betrokken soort een goede target is voor behandeling met het geneesmiddel.

^d Een MIC met een commentaar maar zonder een begeleidende S, I of R categorie, kan worden gerapporteerd.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De antimicrobiële activiteit van teicoplanine hangt hoofdzakelijk af van de tijdsduur waarin de concentratie van de substantie hoger is dan de minimale remmende concentratie (MIC) van het pathogeen.

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten, en lokale informatie over de resistentie is gewenst, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen waar de lokale prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het middel bij ten minste enkele types van infecties, twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige soorten

Aërobische Gram-positieve bacteriën

Corynebacterium jeikeium ^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (waaronder meticillineresistente stammen)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae ondersoort *equisimilis* ^a

(Groep C & G streptokokken)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokokken in de viridans-groep ^{a b}

Anaërobische Gram-positieve bacteriën

Clostridioides difficile ^a

Peptostreptococcus spp. ^a

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Aërobische Gram-positieve bacteriën

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Inherent resistente bacteriën

Alle Gram-negatieve bacteriën

Andere bacteriën

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a Er waren geen actuele gegevens beschikbaar op het tijdstip van publicatie van de tabellen. De primaire literatuur, standaard volumes en behandelingsaanbevelingen veronderstellen gevoeligheid

^b Collectieve term voor een heterogene groep streptokokkensoorten. Het resistentiepercentage kan variëren afhankelijk van de actuele streptokokkensoort

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Teicoplanine wordt via parenterale weg (intraveneus of intramusculair) toegediend. Na intramusculaire toediening, is de biologische beschikbaarheid van teicoplanine (in vergelijking met intraveneuze toediening) nagenoeg volledig (90%). Na zes dagelijkse intramusculaire toedieningen van 200 mg bedraagt de gemiddelde (SD) maximale concentratie teicoplanine (C_{max}) 12,1 (0,9) mg/l en deze treedt 2 uur na toediening in.

Na een oplaaddosis van 6 mg/kg elke 12 uur intraveneus toegediend voor een totaal van 3 tot 5 toedieningen, liggen de C_{max} -waarden (maximale concentratie) in het bereik van 60 tot 70 mg/l en is de C_{dal} doorgaans hoger dan 10 mg/l. Na een intraveneuze oplaaddosis van 12 mg/kg elke 12 uur toegediend voor een totaal van 3 toedieningen, zijn de gemiddelde waarden van C_{max} en C_{dal} naar schatting respectievelijk ongeveer 100 mg/l en 20 mg/l.

Na een onderhoudsdosis van 6 mg/kg eenmaal daags toegediend zijn de C_{max} - en C_{dal} -waarden respectievelijk ongeveer 70 mg/l en 15 mg/l. Na een onderhoudsdosis van 12 mg/kg eenmaal daags liggen de C_{dal} -waarden binnen het bereik van 18 tot 30 mg/l.

Wanneer teicoplanine oraal wordt toegediend, wordt het niet geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Wanneer teicoplanine in een eenmalige dosis van 250 of 500 mg via orale weg wordt toegediend aan gezonde proefpersonen, wordt het niet in serum of urine gedetecteerd, maar enkel in de feces (ongeveer 45% van de toegediende dosis) als het geneesmiddel in onveranderde vorm.

Distributie

De binding aan humane serumeiwitten ligt in het bereik van 87,6 tot 90,8% zonder variatie in functie van de teicoplanine-concentraties. Teicoplanine bindt zich hoofdzakelijk aan humaan serumalbumine. Teicoplanine wordt niet verdeeld in rode cellen.

Het distributievolume in steady-state (V_{ss}) varieert van 0,7 tot 1,4 ml/kg. De hoogste V_{ss} -waarden werden waargenomen in de recente onderzoeken waarin de staalnameperiode langer was dan 8 dagen.

Distributie van teicoplanine gebeurt hoofdzakelijk in de longen, het myocardium en in botweefsel met een verhouding weefsel/serum hoger dan 1. In blaarvocht, synoviaal vocht en peritoneaal vocht lagen de verhoudingen weefsel/serum in het bereik van 0,5 tot 1. De uitscheiding van teicoplanine uit peritoneaal vocht gebeurt met dezelfde snelheid als uit serum. In pleuraal vocht en subcutaan vetweefsel liggen de verhoudingen weefsel/serum tussen 0,2 en 0,5. Teicoplanine dringt niet gemakkelijk door in het cerebrospinaal vocht (CSV).

Biotransformatie

Teicoplanine in onveranderde vorm is de belangrijkste stof die in plasma en urine aangetroffen wordt, wat op een minimaal metabolisme wijst. Er worden twee metabolieten gevormd, waarschijnlijk door hydroxylering, en deze vertegenwoordigen 2 tot 3% van de toegediende dosis.

Eliminatie

Onveranderd teicoplanine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de urinewegen (80% binnen 16 dagen) terwijl 2,7% van de toegediende dosis in de feces wordt aangetroffen (via galuitscheiding) binnen 8 dagen na de toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van teicoplanine varieert van 100 tot 170 uur in de meest recente onderzoeken met een duur van bloedstaalname van ongeveer 8 tot 35 dagen.

Teicoplanine heeft een lage totale klaring in het bereik van 10 tot 14 ml/h/kg en een renale klaring binnen het bereik van 8 tot 12 ml/h/kg, wat erop wijst dat teicoplanine hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden.

Lineariteit

Teicoplanine vertoonde een lineaire farmacokinetiek bij een dosisbereik van 2 tot 25 mg/kg.

Speciale populaties

- *Nierinsufficiëntie:*

Aangezien teicoplanine via de nieren wordt uitgescheiden, daalt de uitscheiding van teicoplanine volgens de graad van nierinsufficiëntie. De totale en renale klaring van teicoplanine hangt af van de creatinineklaring.

- *Oudere patiënten:*

Bij ouderen wordt de farmacokinetiek van teicoplanine niet gewijzigd behalve in gevallen van nierinsufficiëntie.

- *Pediatrische patiënten*

Er werd een hogere totale klaring (15,8 ml/h/kg voor neonaten, 14,8 ml/h/kg voor een gemiddelde leeftijd van 8 jaar) en een kortere eliminatiehalfwaardetijd (40 uur voor neonaten; 58 uur voor 8 jaar) waargenomen in vergelijking met volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaalde parenterale toediening aan ratten en honden, werden effecten op de nieren waargenomen die dosisafhankelijk en reversibel bleken. Onderzoeken naar eventueel potentieel voor ototoxiciteit bij cavia's wijst uit dat een lichte stoornis van de cochleaire en vestibulaire functies mogelijk is, zonder morfologische schade.

Subcutane toediening van teicoplanine tot 40 mg/kg/dag had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten. In embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden geen misvormingen waargenomen na subcutane toediening van doses tot 200 mg/kg/dag bij ratten en intramusculaire toediening van doses tot 15 mg/kg/dag bij konijnen. Bij ratten was er echter een verhoogde incidentie van doodgeboren jongen met doses van 100 mg/kg/dag en hoger, en neonatale mortaliteit met 200 mg/kg/dag. Dit effect werd niet gemeld met 50 mg/kg/dag. Een peri- en postnatale studie met ratten bracht geen effecten op de vruchtbaarheid van de F1-generatie aan het licht, noch op de overleving en ontwikkeling van de F2-generatie na subcutane toediening van doses tot 40 mg/kg/dag.

Teicoplanine vertoonde geen potentieel voor antigeniciteit (bij muizen, cavia's of konijnen), genotoxiciteit of lokale irritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Teicoplanine en aminoglycoside zijn onverenigbaar wanneer ze direct worden gemengd en mogen niet worden vermengd vóór injectie.

Wanneer teicoplanine in combinatietherapie samen met andere antibiotica wordt toegediend, moet het preparaat afzonderlijk worden toegediend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het poeder in de oorspronkelijke verpakking:

3 jaar

Houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing:

Chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing, bereid zoals aanbevolen, is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities in gebruiksklare toestand vóór gebruik, de verantwoordelijkheid van de gebruiker; dit is normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde antiseptische condities heeft plaatsgevonden.

Houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel:

Chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing, bereid zoals aanbevolen, is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities in gebruiksklare toestand vóór gebruik, de verantwoordelijkheid van de gebruiker; dit is normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde antiseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder in de oorspronkelijke verpakking:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen, type I injectieflacons van 10 ml voor teicoplanine 200 mg of 20 ml voor teicoplanine 400 mg, afgesloten met een bromobutylrubberen stop en verzegeld met een flip-off dop van aluminium/plastic.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is bestemd voor één enkele toediening.

Bereiding van de gereconstitueerde oplossing:

- Het poeder moet worden gereconstitueerd met 3,14 ml water voor injecties.
- Rol de flacon zachtjes tussen de handen tot het poeder volledig is opgelost. Indien de oplossing begint te schuimen, gedurende 15 minuten laten staan. Enkel heldere en geelachtige oplossingen mogen worden gebruikt.

Na reconstitutie bevatten de oplossingen 200 mg teicoplanine in 3,0 ml en 400 mg in 3,0 ml.

Nominale teicoplanine-inhoud van de injectieflacon	200 mg	400 mg
Volume van de injectieflacon met poeder	10 ml	20 ml

Volume met nominale dosis teicoplanine (opgetrokken met een injectiespuit van 5 ml en 23G naald)	3,0 ml	3,0 ml
--	--------	--------

Na reconstitutie mag de oplossing onmiddellijk worden geïnjecteerd ofwel verder worden verdund, ofwel oraal toegediend.

Bereiding van de verdunde oplossing vóór infusie:

Teicoplanine Hikma kan in de volgende infusieoplossingen worden toegediend:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing
- Ringer oplossing
- Ringerlactaat oplossing
- 5% dextrose injectie
- 10% dextrose injectie
- 0,18% natriumchloride- en 4% glucoseoplossing
- 0,45% natriumchloride- en 5% glucoseoplossing
- Peritoneale dialyseoplossing met 1,36% of 3,86% glucoseoplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
 Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença
 2705-906 Terrugem SNT, Portugal
 Tel.: +351 219608410
 e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110477, Teicoplanine Hikma 200mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing
 RVG 110478, Teicoplanine Hikma 400mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2018
 Datum van laatste verlenging: 9 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 9 november 2022