

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teicoplanine BRADEX 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing

Teicoplanine BRADEX 400 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Teicoplanine BRADEX 200 mg:

Elke injectieflacon bevat 200 mg teicoplanine equivalent aan niet minder dan 200.000 IE.

Na reconstitutie zullen de oplossingen 200 mg teicoplanine bevatten in 3 ml.

Teicoplanine BRADEX 400 mg:

Elke injectieflacon bevat 400 mg teicoplanine equivalent aan niet minder dan 400.000 IE.

Na reconstitutie zullen de oplossingen 400 mg teicoplanine bevatten in 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing

Poeder: wit/gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

Oplosmiddel: doorzichtige, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
- bot- en gewrichtsinfecties
- nosocomiale pneumonie
- 'community-acquired' pneumonie
- gecompliceerde urineweginfecties
- infectieuze endocarditis
- peritonitis gerelateerd aan continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)
- bacteriëmie die optreedt in combinatie met een van de bovengenoemde indicaties

Teicoplanine BRADEX is ook geïndiceerd als alternatieve behandeling voor diarree en colitis die verband houden met infectie met *Clostridium difficile*.

Waar aangewezen dient teicoplanine in combinatie met andere antibacteriële middelen te worden toegediend.

Er dient ook rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen inzake correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en de duur van de behandeling dienen aangepast te worden in functie van het onderliggende type en de ernst van de infectie en de klinische respons van de patiënt, en patiëntfactoren zoals leeftijd en nierfunctie.

Meting van serumconcentraties

Nadat het doseringsschema voor de oplaaddosis voltooid is, dienen de dalconcentraties van teicoplanine in serum in evenwichtstoestand gecontroleerd te worden om te verzekeren dat er een minimale dalconcentratie in serum bereikt is:

- Voor de meeste grampositieve infecties zijn dit teicoplanine-dalwaarden van ten minste 10 mg/l wanneer gemeten met High-pPerformance vloeistofchromatografie (HPLC), of ten minste 15 mg/l wanneer gemeten met de Fluorescentiepolarisatie Immunoassay (FPIA)-methode.
- Voor endocarditis en andere ernstige infecties zijn dit teicoplanine-dalwaarden van 15-30 mg/l wanneer gemeten met HPLC, of 30-40 mg/l wanneer gemeten met de FPIA-methode.

Tijdens de onderhoudsbehandeling kunnen de dalconcentraties van teicoplanine in serum minstens één keer per week gecontroleerd worden om te verzekeren dat de concentraties stabiel zijn.

Volwassenen en ouderen met normale nierfunctie

<i>Indicaties</i>	Oplaaddosis		Onderhoudsdosis	
	Dosering oplaaddosis	Beoogde dalconcentraties voor dag 3 tot 5	Onderhoudsdosis	Beoogde dalconcentraties tijdens onderhoud
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen - Pneumonie - Gecompliceerde urineweginfecties	6 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur voor 3 intraveneuze of intramusculaire toedieningen	> 15 mg/l ¹	6 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of intramusculair eenmaal daags	> 15 mg/l ¹ één keer per week
- Bot- en gewrichtsinfecties	12 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur voor 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 om de 12 uur voor 3 tot 5	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of intramusculair	> 30 mg/l ¹

	intraveneuze toedieningen		eenmaal daags	
--	---------------------------	--	---------------	--

¹ Gemeten aan de hand van FPIA

De dosis dient te worden aangepast aan het lichaamsgewicht, ongeacht het gewicht van de patiënt.

Behandelingsduur

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

Combinatietherapie

Het spectrum van de antibacteriële activiteit van teicoplanine is beperkt (grampositief). Voor bepaalde types infecties is het niet geschikt voor gebruik als enkelvoudig middel, tenzij de pathogeen reeds is gedocumenteerd en bekend is dat deze gevoelig is voor het middel, of als er een sterk vermoeden bestaat dat de meest waarschijnlijke pathoge(e)n(en) geschikt zouden zijn voor behandeling met teicoplanine.

Clostridium difficile-infectie-gerelateerde diarree en colitis

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

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet vereist, tenzij er sprake is van nierinsufficiëntie (zie hieronder).

Volwassenen en ouderen met een nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosis is niet nodig tot dag vier van de behandeling; op dat moment dient de dosis aangepast te worden om de dalconcentratie in serum op minstens 10 mg/l te houden.

Na dag vier van de behandeling:

- Bij lichte en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-80 ml/min): de onderhoudsdosis dient gehalveerd te worden, hetzij door de dosis om de andere dag toe te dienen of door eenmaal daags de helft van deze dosis toe te dienen.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse ondergaan: de dosis moet een derde van de gebruikelijke dosis zijn, hetzij door de aanvankelijke dosis om elke derde dag toe te dienen of door eenmaal daags een derde van die dosis toe te dienen.

Teicoplanine wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)

Na een eenmalige intraveneuze oplaaddosis van 6 mg/kg lichaamsgewicht, wordt 20 mg/l toegediend in de zak van de dialyse-oplossing in de eerste week, 20 mg/l in verschillende zakken de tweede week en vervolgens 20 mg/l in de nachtzak in de derde week.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosissen zijn dezelfde voor volwassenen en voor kinderen ouder dan 12.

Neonaten en zuigelingen tot en met 1 maand:

Oplaaddosis

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

Onderhoudsdosis

Eén enkelvoudige dosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend met een infuus eenmaal daags.

Kinderen (2 maanden tot 12 jaar):

Oplaaddosis

Eén enkelvoudige dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend elke 12 uur, 3 keer herhaald.

Onderhoudsdosis

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

Wijze van toediening

Teicoplanine dient langs intraveneuze of intramusculaire weg toegediend te worden. De intraveneuze injectie kan ofwel worden toegediend met een bolusinjectie op 3-5 minuten tijd of met een infuus gedurende 30 minuten.

Bij neonaten mag enkel de infusiemethode worden gebruikt.

Voor diarree en colitis die verband houden met infectie met *Clostridium difficile* dient de orale route te worden gebruikt.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Teicoplanine mag niet intraventriculair worden toegediend.

Overgevoelighedsreacties

Er zijn ernstige, levensbedreigende overgevoelighedsreacties gemeld bij teicoplanine (bv. anafylactische shock) die in sommige gevallen dodelijk waren. Indien zich een allergische reactie op teicoplanine voordoet, dient de behandeling onmiddellijk stopgezet te worden en moeten de gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van teicoplanine aan patiënten met bekende overgevoeligheid voor vancomycine, aangezien er een reactie kan optreden door kruisovergevoeligheid, waaronder fatale anafylactische shock.

Een voorgeschiedenis van “rodemansyndroom” bij vancomycine is echter geen contra-indicatie voor het gebruik van teicoplanine.

Infusiegerelateerde reacties

In zeldzame gevallen is (zelfs bij de eerste dosis) “rodemansyndroom” (een complex van symptomen zoals pruritus, urticaria, erytheem, angioneurotisch oedeem, tachycardie, hypotensie, dyspneu) waargenomen. Door de infusie te stoppen of vertragen kunnen deze reacties mogelijk gestopt worden. Infusiegerelateerde reacties kunnen beperkt worden indien de dagelijkse dosis niet wordt toegediend met een bolusinjectie maar met een infuus over een periode van 30 minuten.

Ernstige bulleuze reacties

De levensbedreigende of zelfs fatale huidreacties Stevens-johnson-syndroom (SJS) en toxische

epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij gebruik van teicoplanine. Indien er symptomen of tekenen van SJS of TEN aanwezig zijn (bv. erger wordende huiduitslag, vaak in combinatie met blaren of mucosale laesies), dient de behandeling met teicoplanine onmiddellijk stopgezet te worden.

Spectrum van antibacteriële activiteit

Teicoplanine heeft een beperkt spectrum van antibacteriële werking (*grampositief*). Voor bepaalde types infecties is het niet geschikt voor gebruik als enkelvoudig middel, tenzij de pathoog reeds gedocumenteerd en bekend is dat deze gevoelig is voor het middel, of als er een sterk vermoeden bestaat dat de meest waarschijnlijke pathoge(n)en geschikt zouden zijn voor behandeling met teicoplanine.

Voor een weloverwogen gebruik van teicoplanine dient rekening gehouden te worden met het antibacteriële werkingsspectrum, het veiligheidsprofiel en de geschiktheid van de standaard antibacteriële behandeling voor het behandelen van de specifieke patiënt. Op basis hiervan wordt verwacht dat teicoplanine in de meeste gevallen gebruikt zal worden voor het behandelen van ernstige infecties bij patiënten voor wie de standaard antibacteriële activiteit ongeschikt wordt beschouwd.

Trombocytopenie

Er is trombocytopenie gemeld bij teicoplanine (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling is periodiek hematologisch onderzoek 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 toegediend samen met of aansluitend op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxisch kunnen zijn (bijv. aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine en cisplatine), dienen zorgvuldig opgevolgd te worden en dienen ook gehoortesten te ondergaan (zie “Ototoxiciteit” hieronder).

Daar teicoplanine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, dient de dosis teicoplanine aangepast te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Ototoxiciteit

Net als bij andere glycopeptiden is ototoxiciteit (doofheid en tinnitus) gemeld bij patiënten die met teicoplanine werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie tijdens de behandeling met teicoplanine tekenen en symptomen ontwikkelen van gehoorstoornissen of stoornissen van het binnenoor, dienen zorgvuldig onderzocht en opgevolgd te worden, met name in het geval van een langdurige behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten die teicoplanine krijgen toegediend samen met of aansluitend op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxisch en/of neurotoxisch/ototoxisch kunnen zijn (bijv. aminoglycosiden, colistine, amfotericine B, ciclosporine, cisplatine, furosemide en etacrynezuur), dienen zorgvuldig opgevolgd te worden. Indien hun gehoor slechter wordt, moet het voordeel van teicoplanine geëvalueerd worden.

Er dienen speciale voorzorgsmaatregelen genomen te worden wanneer teicoplanine wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig behandeld moeten worden met ototoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen waarvoor wordt aanbevolen regelmatig hematologisch, lever- en nierfunctieonderzoek te doen.

Superinfectie

Net als bij andere antibiotica kan het gebruik van teicoplanine, zeker wanneer langere tijd gebruikt, leiden tot een te grote groei van organismen die niet gevoelig zijn voor het middel. Indien zich tijdens de behandeling een superinfectie voordoet, dienen er gepaste maatregelen genomen te worden.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is met andere woorden in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke studies naar interacties uitgevoerd.

Teicoplanine- en aminoglycoside-oplossingen zijn niet verenigbaar en mogen niet worden gemengd voor injecties; ze zijn echter verenigbaar in dialysevloeistof en mogen vrij worden gebruikt voor het behandelen van CAPD-gerelateerde peritonitis. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van teicoplanine samen met of aansluitend op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxisch en/of neurotoxisch/ototoxisch kunnen zijn. Dit zijn 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 bij combinaties met teicoplanine.

Teicoplanine werd in klinische studies aan veel patiënten toegediend die al verschillende geneesmiddelen kregen, waaronder andere antibiotica, bloeddrukverlagers, anesthetica, hartmedicatie en antidiabetica zonder bewijs van ongewenste interacties.

Pediatrische patiënten

Studies naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van teicoplanine bij zwangere vrouwen. Bij studies met dieren is bij hoge dosissen reproductietoxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3): bij ratten was de incidentie van doodgeborenen en neonatale mortaliteit hoger. Men weet niet wat het mogelijke risico is bij de mens.

Teicoplanine mag daarom niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit echt noodzakelijk is. Een mogelijk risico op binnenoor- en nierletsel bij de foetus kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Men weet niet of teicoplanine wordt afgescheiden in de moedermelk. Er is geen informatie beschikbaar over de afscheiding van teicoplanine in melk bij dieren. Er dient een beslissing genomen te worden om de borstvoeding of de behandeling met teicoplanine stop te zetten dan wel voort te zetten, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met teicoplanine voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Bij studies naar de voortplanting bij dieren is geen bewijs gevonden van een verstoorde vruchtbaarheid.

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

Teicoplanine BRADEX heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om

machines te bedienen. Teicoplanine kan duizeligheid en hoofdpijn veroorzaken. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen aangetast worden. Patiënten die met deze bijwerking te maken krijgen, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Lijst in tabelvorm met bijwerkingen

In de onderstaande tabel staan alle bijwerkingen waarvan de incidentie groter was dan bij de placebo en die bij meer dan één patiënt zijn opgetreden, vermeld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaan klasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Abces		Superinfectie (te grote groei van niet-gevoelige organismen)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie			Agranulocytose, neutropenie, pancytopenie
Immuunsysteem aandoeningen		Anafylactische reactie (anafylaxie) (zie rubriek 4.4)			DRESS-syndroom (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn			Epileptische aanvallen
Stoornissen aan oor en labyrint		Doofheid, gehoorverlies (zie rubriek 4.4), tinnitus, vestibulaire stoornis			
Vaataandoeningen		Flebitis			Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme			
Maag-darmkanaal		Diarree, overgeven, misselijkheid			

aandoeningen					
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, erytheem, pruritus		Rodemansyndroom (bv. rood worden van het bovenste deel van het lichaam) (zie rubriek 4.4).		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-johnson-syndroom, erythema multiforme, angio-oedeem, dermatitis exfoliativa, urticaria (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogde creatinine in het bloed			Nierfalen (waaronder acuut nierfalen) (zie hieronder de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)*
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de toedieningsplaats	Pijn, pyrexie				Abces op de injectieplaats, koude rillingen (rigor)
Onderzoeken		Verhoogde transaminases (transiënte afwijking transaminases), verhoogde alkalische fosfatase (transiënte afwijking 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 in 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 waarbij onbedoeld te hoge dosissen werden toegediend aan pediatrische patiënten. In één geval is agitatie opgetreden bij een 29-dagenoude neonaat die intraveneus 400 mg (95 mg/kg) kreeg toegediend.

Aanpak

Een overdosis teicoplanine dient symptomatisch behandeld te worden.

Teicoplanine wordt niet verwijderd door hemodialyse en slechts traag door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere antibacteriële middelen, glycopeptide-antibacteriële middelen, ATC-code: J01XA 02

Werkingsmechanisme

Teicoplanine remt de groei van organismen met gevoeligheid voor het middel, door de biosynthese van de celwand te verstoren op een andere locatie dan de locatie waarop bètalactam inwerken. De synthese van peptidoglycaan wordt geblokkeerd door specifieke binding met D-alanyl-D-alanine-residuen.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen teicoplanine kan op de volgende mechanismen gebaseerd zijn:

- Gemodificeerde structuur van het doelwit: deze vorm van resistentie is met name opgetreden bij *Enterococcus faecium*. De aanpassing is gebaseerd op uitwisseling van de terminale D-alanine-D-alanine-functie van de aminozuurketen in een mureïnevoorloper voor D-Ala-D-lactaat, waardoor de affiniteit voor vancomycine is verminderd. De verantwoordelijke enzymen zijn een nieuw gesynthetiseerde D-lactaat-dehydrogenase of -ligase.
- De verminderde gevoeligheid of de resistentie van stafylokokken voor teicoplanine is gebaseerd op de overproductie van mureïnevoorlopers waarmee teicoplanine bindt.

Tussen teicoplanine en de glycoproteïne vancomycine kan kruisresistentie optreden. Een aantal enterokokken die resistent zijn tegen vancomycine zijn gevoelig voor teicoplanine (Van-B-fenotype).

Breekpunten gevoeligheidsbepalingen

De breekpunten voor de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) volgens het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), versie 9.0, 01 januari 2019, worden in onderstaande tabel weergegeven:

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a,b}	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negatieve stafylokokken ^{a,b}	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Viridans-groep streptokokken ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampositieve anaeroben uitgezonderd <i>Clostridium difficile</i>	OB	OB
PK/FD (niet speciesgerelateerd)-breekpunten c	OB	OB

a Glycopeptide MRC's zijn afhankelijk van de methode en dienen bepaald te worden met 'broth'-microdilutie (referentie ISO 20776). *S. aureus* met MRC-waarden voor vancomycine van 2 mg/l bevinden zich op de grens van de 'wild type' MRC-spreiding en de klinische respons kan verzwakt zijn. Het breekpunt voor de resistentie van *S. aureus* werd verlaagd tot 2 mg/l om te vermijden dat glycopeptide-intermediair *Staphylococcus aureus* (GISA)-isolaten intermediair gemeld zouden worden, omdat ernstige infecties met GISA-isolaten niet behandeld kunnen worden met hogere dosissen vancomycine of teicoplanine.

b Niet-gevoelige isolaten zijn zeldzaam of zijn nog niet gemeld. De identificatie en het resultaat van het antimicrobieel gevoeligheidsonderzoek van een dergelijk isolaat dienen bevestigd te worden en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden opgestuurd.

c 'OB' geeft aan dat er onvoldoende bewijs is dat het organisme van groep een goede target is voor behandeling met het middel. Een MRC met een opmerking maar zonder bijhorende categorie S, I of R kan worden gemeld.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De antimicrobiële activiteit van teicoplanine is in essentie afhankelijk van de tijd dat de teicoplaninespiegel hoger is dan de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) van het pathogeen.

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde species geografisch en in de loop van de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is dan ook wenselijk, zeker voor het behandelen van ernstige infecties. Naargelang nodig dient deskundig advies ingewonnen te worden wanneer de lokale prevalentie van de resistentie dusdanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor ten minste een aantal types infectie twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species

Aërobe grampositieve bacteriën

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (ook methicilline-resistente stammen)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis^a

(Groep C & G streptokokken)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokokken van de viridans-groep^{a b}

Anaërobe grampositieve bacteriën

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aërobe grampositieve bacteriën

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Inherent resistente bacteriën

Alle gramnegatieve bacteriën

Andere bacteriën

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a Op het moment van publicatie van de tabellen waren er geen actuele gegevens beschikbaar. De primaire literatuur, standaardpublicaties en behandelingsaanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

^b Collectieve term voor een heterogene groep streptococcus-species. De resistentiefrequentie kan variëren afhankelijk van de daadwerkelijke streptococcus-species.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na een oplaaddosis van 6 mg/kg om de 12 uur intraveneus toegediend voor 3 à 5 toedieningen, variëren de C_{max} -waarden van 60 tot 70 mg/l en zijn de C_{dal} -waarden doorgaans boven de 10 mg/l. Na een intraveneuze oplaaddosis van 12 mg/kg om de 12 uur toegediend voor 3 toedieningen worden de gemiddelde waarden voor C_{max} en C_{dal} geschat op respectievelijk ongeveer 100 mg/l en 20 mg/l.

Na een onderhoudsdosis van 6 mg/kg eenmaal daags 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 variëren de C_{dal} -waarden van 18 tot 30 mg/l.

Bij toediening langs de orale weg wordt teicoplanine niet geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Bij toediening langs de orale weg in een enkelvoudige dosis van 250 of 500 mg aan gezonde proefpersonen wordt teicoplanine niet gedetecteerd in serum of urine maar enkel teruggevonden in feces (ongeveer 45% van de toegediende dosis) als ongewijzigd geneesmiddel.

Distributie

De binding met eiwitten in humaan serum ligt tussen de 87,6 en 90,8% zonder variatie in functie van de teicoplanine-concentraties. Teicoplanine bindt zich voornamelijk aan albumine in humaan serum. Er is geen distributie van teicoplanine in rode cellen.

Het verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}) varieert van 0,7 tot 1,4 l/kg. De hoogste waarden voor V_{ss} worden waargenomen in de recente studies waarbij de staalnameperiode langer dan 8 dagen was.

Teicoplanine verdeelde zich voornamelijk in long-, myocard- en botweefsels met weefsel/serum-verhoudingen groter dan 1. In blaar-, synoviaal en peritoneaal vocht lagen de weefsel/serum-verhoudingen tussen de 0,5 en 1.

De eliminatie van teicoplanine uit peritoneaal vocht gebeurt met dezelfde snelheid als uit serum. In pleuravocht en subcutaan vetweefsel liggen de weefsel/serum-verhoudingen tussen de 0,2 en 0,5. Teicoplanine penetreert niet gemakkelijk in het cerebrospinaal vocht (CSF).

Biotransformatie

De ongewijzigde vorm van teicoplanine is de voornaamste verbinding die in plasma en urine geïdentificeerd wordt, wat wijst op minimale metabolisering. Er worden twee metabolieten gevormd, waarschijnlijk door hydroxylatie, en die vertegenwoordigen 2 tot 3% van de toegediende dosis.

Eliminatie

Onveranderde teicoplanine wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine (80% binnen 16 dagen) terwijl 2,7% van de toegediende dosis aangetroffen wordt in feces (via gal-excretie) binnen 8 dagen na de toediening.

De eliminatiehalveringstijd van teicoplanine varieert van 100 tot 170 uur in de recentste studies waar gedurende ongeveer 8 à 35 dagen bloedstalen zijn afgenomen.

Teicoplanine heeft een lage totale klaring in het bereik van 10 tot 14 ml/u/kg en een renale klaring in het bereik van 8 tot 12 ml/u/kg wat erop wijst dat teicoplanine voornamelijk via renale mechanismen wordt uitgescheiden.

Lineariteit

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

Speciale populaties

- *Nierinsufficiëntie:*

Daar de eliminatie van teicoplanine renaal geschiedt, neemt de eliminatie van teicoplanine af in verhouding tot de mate van nierinsufficiëntie. De totale en renale klaring van teicoplanine zijn afhankelijk van de creatinineklaring.

- *Ouderen:*

Bij ouderen is de farmacokinetiek van teicoplanine, behalve in het geval van nierinsufficiëntie, niet gewijzigd.

- *Pediatische patiënten:*

In vergelijking met volwassen patiënten is er een hogere totale klaring (15,8 ml/u/kg bij neonaten, 14,8 ml/u/kg bij een gemiddelde leeftijd van 8 jaar) en een kortere eliminatiehalveringstijd (40 uur bij neonaten; 58 uur bij 8 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaalde parenterale toediening aan ratten en honden zijn effecten op de nieren waargenomen waarvan is gebleken dat die dosisafhankelijk en reversibel zijn. Onderzoek naar het potentieel van het veroorzaken van ototoxiciteit bij cavia's wijst uit dat een lichte stoornis van de cochleaire en vestibulaire functie mogelijk is, in afwezigheid van morfologische schade.

Subcutane toediening van teicoplanine tot 40 mg/kg/dag had geen gevolgen voor de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij de rat. Bij onderzoek naar de ontwikkeling van embryo en foetus zijn geen misvormingen waargenomen na subcutane toediening van tot 200 mg/kg/dag bij ratten en intramusculaire toediening van tot 15 mg/kg/dag bij konijnen. Bij ratten was er echter een hogere incidentie van doodgeboorte bij dosissen van 100 mg/kg/dag en hoger en neonatale mortaliteit bij 200 mg/kg/dag. Dit effect werd niet gemeld bij 50 mg/kg/dag. Bij een peri- en postnataal onderzoek bij ratten zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid van de F1-generatie of op de overleving en ontwikkeling van de F2-generatie na subcutane toediening van tot 40 mg/kg/dag.

Bij teicoplanine waren er geen tekenen die wijzen op enig potentieel van antigeniciteit (bij muizen, cavia's of konijnen), genotoxiciteit of lokale irritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing:

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-correctie)

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Teicoplanine en aminoglycoside zijn niet verenigbaar wanneer ze direct met elkaar worden gemengd en mogen niet worden gemengd voorafgaand aan de injectie.

Indien teicoplanine wordt toegediend in een combinatietherapie met andere antibiotica, dient de bereiding afzonderlijk toegediend te worden.

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

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie of orale oplossing:

3 jaar

Houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit-na-opening van de volgens de aanbevelingen bereide gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Houdbaarheid van de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit-na-opening van de volgens de aanbevelingen bereide gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C en voor nog eens 24 uur bij 2 tot 8 °C na verdere verdunning tot een uiteindelijke concentratie tussen de 4 mg/ml en 20 mg/ml.

Uit microbiologisch standpunt beschouwd moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitueren/verdunden het risico op microbiële verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder en oplosmiddel in de verpakking voor verkoop:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primaire verpakking:

Teicoplanine BRADEX 200 mg is verpakt in type I, glazen injectieflacons met een bruikbaar volume van 10 ml, afgesloten met (type I) bromobutylrubberen stop en verzegeld met aluminium dopje met een plastic flip-offdop.

Teicoplanine BRADEX 400 mg is verpakt in type I, glazen injectieflacons met een bruikbaar volume van 22 ml, afgesloten met (type I) bromobutylrubberen stop en verzegeld met aluminium dop met een plastic flip-offdop.

Water voor injecties (oplosmiddel) is verpakt in type I, doorzichtige glazen ampullen met een nominaal volume > 5 ml of polypropyleen ampullen met een draaidop en een nominaal volume \geq 3 ml.

Verpakkingsgrootten:

Teicoplanine BRADEX 200 mg:

Doos x 1 injectieflacon x 200 mg + 1 ampul x 3 ml oplosmiddel

Doos x 10 injectieflacons x 200 mg + 10 ampullen x 3 ml oplosmiddel

Teicoplanine BRADEX 400 mg:

Doos x 1 injectieflacon x 400 mg + 1 ampul x 3 ml oplosmiddel

Doos x 10 injectieflacons x 400 mg + 10 ampullen x 3 ml oplosmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Doe ongebruikte oplossing bij het afval.

De reconstitutie/verdunding dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden.

De oplossing dient voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing mag enkel worden gebruikt indien ze doorzichtig is en vrij van deeltjes.

Bereiding van gereconstitueerde oplossing:

- Injecteer langzaam 3,0 ml van het meegeleverde oplosmiddel in de flacon met poeder.
- Draai de flacon zachtjes tussen uw handen tot het poeder volledig is opgelost. Indien de oplossing toch begint te schuimen, laat u die ongeveer 15 minuten lang staan. Enkel doorzichtige en gelige oplossingen mogen worden gebruikt.

Nominale teicoplanine-inhoud van flacon	200 mg	400 mg
Volume van flacon poeder	10 ml	22 ml
Op te zuigen volume uit de ampul oplosmiddel voor reconstitutie	3 ml	3 ml
Volume dat nominale teicoplanine-dosis bevat (opgezogen met 5 ml spuit en 23 G naald)	3,0 ml	3,0 ml

pH: 7,2 – 7,8

Osmolaliteit: 264 – 275 mOsm/kg (voor 200 mg) en 285 – 305 mOsm/kg (voor 400 mg)

De gereconstitueerde oplossingen zijn dus isotoon en hoeven voorafgaand aan de toediening niet verder verdund te worden.

De gereconstitueerde oplossing kan direct worden ingespoten. Een andere mogelijkheid is dat ze verder wordt verdund of oraal wordt toegediend.

Bereiding van de verdunde oplossing voorafgaand aan de infusie:

Teicoplanine 200 mg en 400 mg kan in de volgende infuusoplossingen worden toegediend in een uiteindelijke concentratie tussen de 4 mg/ml en 20 mg/ml:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie
- Ringerlactaat-oplossing
- Natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18%) en dextrose 40 mg/ml (4%) oplossing voor infusie
- Peritoneale-dialyseoplossing met dextrose 13,6 mg/ml (1,36%).
- Peritoneale-dialyseoplossing met dextrose 38,6 mg/ml (3,86%).
- Ringer-oplossing
- Dextrose 100 mg/ml (10%) oplossing
- Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) en dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing

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

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

BRADEX S.A.
27 Asklipiou street,
145 68 Kryoneri
Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teicoplanine BRADEX 200 mg: RVG 124055
Teicoplanine BRADEX 400 mg: RVG 124056

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 10 maart 2023