

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPLANİN 400 mg İ.M./İ.V. enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

Teikoplanin.....400 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....24 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz içeren flakon ve enjeksiyonluk su içeren ampul
Beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COPLANİN, yetişkinlerde ve doğumdan itibaren çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların parenteral tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1):

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,
- Kemik ve eklem enfeksiyonları,
- Hastane kökenli pnömoni,
- Toplum kökenli pnömoni,
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları,
- İnfektif endokardit,

- Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile ilişkili peritonit,
- Yukarıda listelenen endikasyonların herhangi biri ile ilişkili ortaya çıkan bakteriyemi.

Ayrıca COPLANİN, *Clostridium difficile* enfeksiyonu ile ilişkili ishal ve kolit tedavisinde alternatif bir oral tedavi olarak endikedir.

Gerekli durumlarda teikoplanin, diğer antibakteriyel ajanlarla kombine olarak uygulanmalıdır. Antibakteriyel ajanların doğru kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin dozu ve süresi, altta yatan enfeksiyonun tipi ve şiddetine, hastanın klinik yanıtına, yaş ve böbrek fonksiyonu gibi hasta unsurlarına göre ayarlanmalıdır.

Serum konsantrasyonlarının ölçülmesi

Minimum çukur serum konsantrasyonuna ulaşıldığından emin olmak için, yükleme doz rejiminin tamamlanmasından sonra kararlı durumda teikoplanin çukur serum konsantrasyonları izlenmelidir;

- Gram-pozitif enfeksiyonların çoğu için, teikoplanin çukur serum konsantrasyonları Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile ölçüldüğünde en az 10 mg/L'lik ya da Floresan Polarizasyon İmmünoanaliz (FPIA) yöntemi ile ölçüldüğünde en az 15 mg/L'lik çukur teikoplanin seviyeleridir.
- Endokardit ve diğer şiddetli enfeksiyonlar için, teikoplanin çukur serum konsantrasyonları HPLC ile ölçüldüğünde en az 15-30 mg/L'lik ya da FPIA metodu ile ölçüldüğünde en az 30-40 mg/L'ye ulaşmalıdır.

İdame tedavisi sırasında, bu konsantrasyonların stabil olduğundan emin olmak için teikoplanin çukur serum konsantrasyonları en az haftada bir kez izlenebilir.

Erişkinler veya renal fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda

Endikasyonlar	Yükleme dozu		İdame dozu	
	Yükleme doz rejimi	3 ila 5. günde hedeflenen çukur konsantrasyonları	İdame dozu	İdame boyumca hedeflenen çukur konsantrasyonları
<ul style="list-style-type: none">- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları- Pnömoni- Komplike idrar yolu enfeksiyonları	3 intravenöz veya intramüsküler uygulama için her 12 saatte 6 mg/kg	>15 mg/L ¹	Günde bir kez intravenöz veya intramüsküler 6 mg/kg vücut ağırlığı	>15 mg/L ¹ Haftada bir kez
Kemik ve eklem enfeksiyonları	3 ila 5 intravenöz uygulama için her 12 saatte 12 mg/kg vücut ağırlığı	>20 mg/L ¹	Günde bir kez intravenöz veya intramüsküler 12 mg/kg vücut ağırlığı	>20 mg/L ¹
İnfektif endokardit	3 ila 5 intravenöz uygulama için her 12 saatte 12 mg/kg vücut ağırlığı	30 – 40 mg/L ¹	Günde bir kez intravenöz veya intramüsküler 12 mg/kg vücut ağırlığı	>30 mg/L ¹

¹FPIA ile ölçülen

Doz hastanın ağırlığı ne olursa olsun vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Tedavi süresi:

Tedavinin süresine klinik yanıtı dayanarak karar verilmelidir. İnfektif endokardit için genellikle en az 21 günlük bir tedavi uygun görülmektedir. Tedavi süresi 4 ayı geçmemelidir.

Kombine tedavi:

Teikoplaninin sınırlı bir antibakteriyel aktivite spektrumu vardır (Gram pozitif). Patojenin önceden belgelendiği ve duyarlılığın bilindiği veya teikoplanin ile tedaviye uygun en olası patojenlerin olduğuna dair yüksek bir şüphenin bulunduğu durumlar olmadığı sürece, bazı enfeksiyonların tedavisinde tek ajan olarak kullanılması uygun değildir.

Clostridium difficile enfeksiyonu ile ilişkili ishal ve kolit

Önerilen doz 7 ila 14 gün boyunca günde iki kez oral yoldan uygulanan 100-200 mg'dır.

Uygulama şekli:

Sulandırılmış COPLANİN enjeksiyonu doğrudan intravenöz ya da intramüsküler yoldan uygulanabilir. İntravenöz dozlar, bolus olarak (3-5 dakika içinde yapılan hızlı enjeksiyonla) ya da 30 dakika içinde yapılan yavaş infüzyonla uygulanabilir. Yenidoğanlarda sadece infüzyon tekniği kullanılmalıdır.

Clostridium difficile enfeksiyonu ile ilişkili ishal ve kolit için oral yol kullanılmalıdır.

Kullanmadan önce, COPLANİN'in sulandırılması ve seyreltilmesi hakkındaki talimatlara bakınız (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

COPLANİN tedavisinin dördüncü gününe kadar doz ayarlaması gerekli olmayıp daha sonra HPLC ile ölçüldüğünde en az 10 mg/l'lik ya da FPIA yöntemi ile ölçüldüğünde en az 15 mg/l'lik bir çukur serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Tedavinin 4'üncü gününden sonra:

- Orta dereceli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi 30 ile 80 ml/dakika arasında): önerilen normal doz 2 günde bir kez ya da bu dozun yarısı günde bir kez uygulanarak idame dozu yarıya düşürülmelidir.
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi 30 ml/dakika'nın altında) ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda: önerilen normal doz 3 günde bir kez ya da bu dozun üçte biri günde bir kez uygulanarak idame dozu önerilenin üçte birine düşürülmelidir.

COPLANİN hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalar (SAPD):

İ.V. olarak uygulanan 6 mg/kg vücut ağırlığında intravenöz tek bir yükleme dozundan sonra, ilk hafta için diyaliz çözeltisi torbasında 20 mg/l, ikinci hafta için farklı torbalarda 20 mg/l ve daha sonra üçüncü hafta gece torbasında için 20 mg/l uygulanır.

Pediyatrik popülasyon:

Doz önerileri, yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda aynıdır.

2 aydan büyük ve 12 yaşından küçük çocuklarda:

Yükleme dozu olarak, ilk üç uygulama için her 12 saatte bir 10 mg/kg vücut ağırlığında intravenöz doz uygulanır. İdame dozu olarak, günde 6 – 10 mg/kg vücut ağırlığında tek dozla intravenöz yoldan devam edilir.

Yeni doğanlar ve 2 aylıktan küçük bebeklerde:

Yükleme dozu olarak, tedavinin ilk günü için 16 mg/kg vücut ağırlığında intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan tek yükleme dozudur. İdame dozu olarak günde bir kez intravenöz infüzyon yoluyla 8 mg/kg vücut ağırlığında uygulanır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarda böbrek yetmezliği olmadığı müddetçe doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde teikoplanine veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda COPLANİN kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Teikoplanin ile ciddi, hayatı tehdit edici, bazen ölümcül olabilen, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (örn. anafilaktik şok). Teikoplanine karşı bir alerjik reaksiyon oluşursa, tedavi derhal kesilmeli ve uygun acil önlemler başlatılmalıdır.

Vankomisine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda ölümcül anafilaktik şok dahil, çapraz duyarlılık reaksiyonları görülebileceğinden, COPLANİN önlem alınarak uygulanmalıdır. Ancak daha önceden vankomisin ile ‘Kırmızı Adam Sendromu’ hikayesi, teikoplanin kullanımı için kontrendikasyon değildir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Seyrek durumlarda (ilk dozda bile), kırmızı adam sendromu (kaşıntı, ürtiker, eritema, anjiyonörotik ödem, taşikardi, hipotansiyon, dispne dahil semptomlar kompleksi) gözlenmiştir. İnfüzyonu durdurmak veya yavaşlatmak bu reaksiyonların kesilmesini

sağlayabilir. Günlük doz bolus enjeksiyon yerine 30 dakikalık periyoda yayılan infüzyon ile uygulanırsa, infüzyona bağlı reaksiyonlar sınırlandırılabilir.

Şiddetli büllöz reaksiyonlar

COPLANİN kullanımı ile hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen deri reaksiyonları olan Steven-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) bildirilmiştir. SJS veya TEN belirtileri ve semptomları (örn. genellikle mukozal lezyon ve kabarcıklarla birlikte ilerleyen deri döküntüsü) mevcutsa, COPLANİN tedavisi derhal kesilmelidir.

Antibakteriyel aktivite spektrumu

Patojenin önceden belgelendiği ve duyarlılığın bilindiği veya teikoplanin ile tedaviye uygun en olası patojenlerin olduğuna dair yüksek bir şüphenin bulunduğu durumlar olmadığı sürece, bazı enfeksiyonların tedavisinde tek ajan olarak kullanılması uygun değildir.

Teikoplaninin rasyonel kullanımı, bireysel hastanın tedavisinde bakteriyel aktivite spektrumunu, güvenilirlik profilini ve standart antibakteriyel terapinin uygunluğunu dikkate almalıdır. Bu temelde çoğu durumda teikoplaninin, standart antibakteriyel aktivitenin uygun olmadığı hastalarda şiddetli enfeksiyonların tedavisinde kullanılması beklenmektedir.

Yükleme dozu rejimi

Güvenlilik verileri sınırlı olduğundan, günde iki kez 12 mg/kg vücut ağırlığında teikoplanin dozları uygulandığı zaman hastalar istenmeyen etkiler açısından dikkatli takip edilmelidir. Bu rejimde kan kreatinin değerleri, önerilen periyodik hematolojik değerlendirmeye ilave olarak izlenmelidir.

Teikoplanin intraventriküler yoldan uygulanmamalıdır.

Trombositopeni

Teikoplaninle trombositopeni bildirilmiştir. Tedavi sırasında, tam hücre kan sayımı dahil olmak üzere periyodik hematolojik incelemeler yapılması önerilir.

Nefrotoksisite

COPLANİN ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Böbrek yetmezliği olan hastalar ve/veya teikoplanin ile birlikte veya ardışık olarak nöfrotoksik potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünleri kullanan (aminoglikozid, kolistin,

amfoterisin B, siklosporin ve sisplatin) hastalar dikkatle izlenmeli ve buna işitsel testler de dahil edilmelidir.

Teikoplanin esas olarak böbrek yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz mutlaka ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Ototoksisite

Diğer glikopeptitlerle olduğu gibi, COPLANİN ile tedavi edilen hastalarda ototoksisite (sağırılık ve kulak çınlaması) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). COPLANİN tedavisi sırasında iç kulakta işitme engeli ya da bozukluğu belirtileri veya semptomları gelişen hastalar, özellikle uzatılmış tedavi durumlarında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, dikkatle değerlendirilmeli ve izlenmelidir. COPLANİN ile birlikte veya ardışık olarak nörotoksik/ototoksik potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünleri kullanan (aminoglikozid, siklosporin, sisplatin, furosemid ve etakrinik asit) hastalar dikkatle izlenmeli ve duyma yetisi kötüleşirse teikoplaninin faydası değerlendirilmelidir.

Eşzamanlı olarak ototoksik ve/veya nefrotoksik tıbbi ürünler ile tedavi gereksinimi olan hastalara COPLANİN uygulanırken özel önlemler alınmalıdır; böyle bir durumda düzenli hematoloji, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.

Süperenfeksiyon

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, COPLANİN kullanımı, özellikle uzun süreli ise, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon gelişirse, uygun önlemler alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

KESİNLİKLE DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA KULLANILIR.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Özel etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Teikoplanin ve aminoglikozid çözeltileri geçimsizdir ve enjeksiyon için karıştırılmamalıdır; bununla beraber diyaliz sıvısı içinde geçimlidir ve SAPD ile ilişkili peritonit tedavisinde serbestçe kullanılabilirler. COPLANİN'i nefrotoksik veya ototoksik potansiyeli olduğu bilinen diğer ilaçlarla birlikte veya peş peşe kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bunlar aminoglikozidler, kolistin, amfoterisin B, siklosporin, sisplatin, furosemid ve etakrinik asiti

içerir (Bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, teikoplaninle kombinasyonlarda sinerjistik toksisitenin bir kanıtı bulunmamaktadır.

Klinik çalışmalarda teikoplanin, diğer antibiyotikler, antihipertansifler, anestetik ajanlar, kardiyak ilaçlar ve antidiyabetik ajanlar gibi başka ilaçlarla tedavi edilmekte olan çok sayıda hastaya uygulanmış, herhangi bir advers etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda teikoplanin kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, teikoplanin açıkça gerekli olmadıkça çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda teikoplaninin kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sıçanlarda yüksek dozlarda, neonatal mortalite ve düşük insidansında artış vardır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle, teikoplanin açıkça gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Fetüste renal hasar ve iç kulaktaki potansiyel risk göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

COPLANİN'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarda ise teikoplaninin sütle atıldığına ilişkin bilgi yoktur. Emzirmeye devam edilmesi/edilmemesi veya teikoplanin ile tedaviye devam edilmesi/edilmemesi kararı, anneye teikoplanin tedavisinin yararı ve çocuğu emzirmenin yararı göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları üremede bozulma kanıtı göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COPLANIN'in araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde minör etkisi bulunmaktadır. Teikoplanin sersemlik ve baş ağrısına neden olabilir. Araç ve makine kullanımı olumsuz etkilenebilir. Bu istenmeyen etkilere sahip hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bildirilen advers reaksiyonlar ařađıda belirtilmiřtir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Apse

Bilinmiyor: Süperenfeksiyon (duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesi)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositopeni, lökopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar (anafilaksi) (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların görüldüđü ilaç reaksiyonu (DRESS), anafilaktik şok (Bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı

Bilinmiyor: Nöbetler.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırlık, işitme kaybı (Bkz. Bölüm 4.4), tinnitus ve vestibüler bozukluk.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Flebit

Bilinmiyor: Tromboflebit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, diyare, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem (kızarıklık), döküntü, kaşıntı

Seyrek: Kırmızı adam (Red man) sendromu (ör. vücudun üst bölümünde kızarıklık) (Bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Ürtiker, anjiyoödem, ekzfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritem multiforme, Stevens-Johnson sendromu (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan kreatininde artış

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği (akut renal yetmezlik dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı, ateş

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde apse, titreme (rigor)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Artmış transaminazlar (geçici anormal transaminazlar), artmış kan alkalin fosfataz (geçici anormal kan alkalin fosfataz), artmış kan kreatinin (serum kreatininde geçici yükselme).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar: Yanlışlıkla aşırı dozlar uygulanmış pediyatrik hastalar bildirilmiştir. Bunların birinde, intravenöz olarak 400 mg (95 mg/kg) verilen 29 günlük bir yeni doğanda ajitasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Tedavi: Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır. COPLANİN hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamakta ve yalnızca yavaş peritonel diyaliz yapılmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Glikopeptid antibakteriyeller

ATC kodu: J01XA02

Etki mekanizması

Teikoplanin beta-laktamlar tarafından etkilenen bölgeden farklı bir bölgede hücre-duvarı biyosentezi ile etkileşime girerek duyarlı organizmaların gelişmesini inhibe eder. D-alanil-D-alanin rezidülerine spesifik bağlanma yoluyla peptidoglikan sentezi bloke olur.

Direnç mekanizması

Teikoplanine direnç aşağıdaki mekanizmalara bağlı olabilir:

- Modifiye hedef yapı: bu direnç biçimi özellikle *Enterococcus faecium*'da oluşmuştur. Modifikasyon, amino asit zincirinin D-Ala-D-laktat ile bir murein öncülü içinde terminal D-alanil-D-alanin fonksiyonuna değişmesine dayanır, dolayısıyla vankomisine afinitesi azalır. Sorumlu enzimler yeni sentezlenmiş D-laktat dehidrogenaz veya ligazdır.
- Teikoplanine azalan hassasiyet veya stafilokok direnci, teikoplaninin bağlandığı murein öncüllerinin aşırı üretimine dayanır.

Teikoplanin ve glikoprotein vankomisin arasında çapraz direnç oluşabilir. Bir miktar vankomisin dirençli enterokoklar teikoplanine duyarlıdır (Van-B fenotipi).

Duyarlılık test kriterleri

Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerine (EUCAST) göre MİK kriterleri, versiyon 7.1, 10 Mart 2017 aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Mikroorganizma	Duyarlı	Dirençli
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a,b}	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Koagülaz-negatif stafilokok ^{a,b}	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> grupları (A, B, C, G) ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Viridans grup streptokok ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Clostridium difficile</i> hariç Gram-pozitif anaeroblar	IE	IE
PK/PD (türlerle ilgili olmayan) kriterler ^c	IE	IE

^a Glikopeptit MİK'ler metoda bağlıdır ve sıvı besi yeri mikrodilüsyon ile tayin edilmelidir (referans ISO 20776). 2 mg/L'lik vankomisin ile *S. aureus* MİK değerleri vahşi tip MİK değerlerinin sınırındadır ve klinik yanıtta bozulma olabilir. *S. aureus* için direnç kriteri, GISA izolatları ara ürününün ciddi enfeksiyonlar olarak raporlanmasını engellemek için 2 mg/L'ye düşürülmüştür, GISA izolatları vankomisin veya teikoplaninin yükseltilmiş dozları ile tedavi edilebilir değildir.

^b Duyarlı izolatlar nadirdir veya henüz rapor edilmemiştir. Bu tür herhangi bir izolat üzerinde gerçekleştirilen tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri doğrulanmalıdır ve izolat, bir referans laboratuvara gönderilmelidir.

^c IE, organizma veya grubun ilaç ile tedavi için iyi bir hedef olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunmadığını gösterir. Eşlik eden S, I veya R kategorizasyonu bulunmayan bir MİK bir yorumla raporlanabilir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

Teikoplanin antimikrobiyal aktivitesi temel olarak, madde seviyesinin patojenin minimum inhibitör konsantrasyonundan (MİK) daha yüksek olduğu zamanın süresine bağlıdır.

Duyarlılık

Direnç prevalansı seçilen türler için coğrafi olarak ve zaman içinde değişkenlik gösterebilir ve özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde direnç ilişkili yerel bilgilerin olması arzu edilmektedir. En azından bazı enfeksiyon tiplerinde ajanın faydasını şüpheli kılacak bir yerel direnç prevalansı söz konusu olduğunda, gerekli olduğunda uzman tavsiyesi aranmalıdır.

Yaygın biçimde duyarlı türler

Aerobik Gram-pozitif bakteriler

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (metisilin dirençli suşlar dahil)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Grup C & G *Streptococci*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans grup *Streptococci*^{a b}

Anaerobik Gram-pozitif bakteriler

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Direnç gelişmesi problem olabilecek türler

Aerobik Gram-pozitif bakteriler

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Doğal olarak dirençli bakteriler

Tüm Gram-negatif bakteriler

Diğer bakteriler

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

^a Tablolar yayınlandığında güncel bir veri mevcut değildir. Ana literatür, standart hacimler ve tedavi önerileri duyarlılık farz etmektedir.

^b Streptokok türleri heterojen grubu için ortak bir terimdir. Direnç oranı gerçek streptokok türüne bağlı olarak değişebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Teikoplanin parenteral yol ile (intravenöz veya intramusküler olarak) uygulanır. İntramusküler uygulama sonrası, teikoplanin biyoyararlanımı (intravenöz uygulamaya kıyasla) hemen hemen tamdır (%90). Altı gün boyunca 200 mg intramusküler uygulamayı takiben, ortalama (SD) maksimum teikoplanin konsantrasyonu (C_{maks}) 12,1 (0,9) mg/L'dir ve uygulamadan 2 saat sonra meydana gelir.

İntravenöz olarak her 12 saatte bir 3 ila 5 uygulama ile 6 mg/kg yükleme dozu sonrası, C_{maks} değerleri 60 ile 70 mg/L aralığındadır ve C_{min} genelde 10 mg/L'nin üzerindedir. İntravenöz olarak her 12 saatte bir 3 uygulama ile 12 mg/kg yükleme dozu sonrası, ortalama C_{maks} ve C_{min} değerleri sırasıyla 100 mg/L ve 20 mg/L'dir.

Günlük idame dozu olarak 6 mg/kg uygulaması sonrası, C_{maks} ve C_{min} değerleri sırasıyla yaklaşık 70 mg/L ve 15 mg/L'dir. Günlük idame dozu olarak 12 mg/kg uygulaması sonrası, C_{min} değerleri 18 mg/L ile 30 mg/L aralığındadır.

Teikoplanin oral yoldan uygulandığında gastrointestinal sistemden emilmez. Sağlıklı olgularda oral yoldan 250 veya 500 mg tek doz uygulandığında, serum veya idrarda teikoplanin saptanmamıştır ama sadece feçeste (uygulanan dozun % 45'i kadar) değişmemiş tıbbi ürün saptanmıştır.

Dağılım:

Teikoplanin konsantrasyonlarının fonksiyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın insan serum proteinlerine %87,6 ila %90,8 aralığında bağlanır. Teikoplanin başlıca insan serum albümine bağlanır. Teikoplanin kırmızı hücrelerde dağılmaz.

Kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 0,7 ila 1,4 L/kg arasında değişir. En yüksek V_{ss} değeri numune alma periyodunun 8 günden fazla olduğu son çalışmalarda gözlenmiştir.

Teikoplanin başlıca doku/serum oranları 1'den fazla olan akciğere, miyokardiyuma ve kemik dokularına dağılmaktadır. Blister sıvılarda, sinoviyal sıvı ve peritoneal sıvıda doku/serum oranları 0,5 ile 1 aralığındadır. Peritoneal sıvıdan teikoplanin eliminasyonu serumdan eliminasyonu ile aynı hızdadır. Plevral sıvıda ve subkütan yağ dokusunda doku/serum oranları

0,2 ile 0,5 arasında olmaktadır. Teikoplanin serebrospinal sıvıya (CSF) kolayca penetre olmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Plazma ve idrarda değişmemiş teikoplanin ana metabolit olarak saptanmıştır ki bu minimal metabolizmayı işaret etmektedir. Muhtemelen hidroksilasyon ile iki metabolit oluşmaktadır ve uygulanan dozun %2 ila 3'ünü temsil etmektedir.

Eliminasyon:

Değişmemiş teikoplanin başlıca üriner yol (16 günde %80) ile atılırken, uygulamayı takiben 8 gün içinde uygulanan dozun %2,7'si feçeste (safra salgısıyla) elde edilmektedir.

Kan numunesi alma süresinin 8 ile 35 gün olduğu son çalışmalarda, teikoplaninin eliminasyon yarılanma ömrü 100 ile 170 saat arasında değişmektedir.

Teikoplanin 10 ile 14 mL/sa/kg aralığında düşük toplam klirense sahiptir ve teikoplanin esas olarak renal mekanizmalarla atıldığına işaret eden 8 ile 12 mL/sa/kg'lık bir renal klirense sahiptir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Teikoplanin 2 ile 25 mg/kg doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği:

Teikoplanin renal yolla atıldığından, böbrek yetmezliğinin derecesine göre teikoplanin eliminasyonu azalmaktadır. Teikoplanin toplam ve renal klirensleri kreatinin klirensine bağlıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hasta nüfusunda teikoplanin farmakokinetiği böbrek yetmezliği durumu yok ise değişmez.

Pediyatrik popülasyon:

Erişkinlerle kıyaslandığında, daha yüksek toplam klirens (neonatalar için 15,8 mL/sa/kg, ortalama 8 yaşındakiler için 14,8 mL/sa/kg) ve daha kısa eliminasyon yarılanma ömrü (neonatalar için 40 saat; 8 yaşındakiler için 58 saat) gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlara ve köpeklere, tekrarlanan parenteral uygulamayı takiben, böbrekte etkiler gözlenmiş ve bunların doza bağlı ve geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Ototoksisiteye neden olabilecek potansiyeli araştırmak için kobaylarda yapılan çalışmalar, morfolojik hasarın olmaması durumunda koklearda ve vestibuler fonksiyonda hafif bir bozukluğun mümkün olabileceğine işaret etmektedir.

Teikoplaninin sıçanlarda 40 mg/kg/gün'e kadar subkutan uygulaması erkek ve dişi fertilitasını etkilememiştir. Embriyofötal gelişim çalışmalarında, sıçanlarda 200 mg/kg/gün'e kadar subkutan uygulamayı ve tavşanlarda 15 mg/kg/gün'e kadar intramüsküler uygulamayı takiben malformasyon gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda 100 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda düşük insidansında ve 200 mg/kg/gün dozunda neonatal mortalite insidansında artış olmuştur. Bu etki 50 mg/kg/gün dozunda raporlanmamıştır. Sıçanlarda bir perinatal ve postnatal çalışma, 40 mg/kg/gün'e kadar subkutan uygulamayı takiben, F1 jenerasyonunun fertilitesinde veya F2 jenerasyonunun hayatta kalması ve gelişiminde etki göstermemiştir.

Teikoplanin antijenisiteye (farelerde, kobaylarda veya tavşanlarda), genotoksisiteye veya lokal tahrişe sebep olacak bir potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon:

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

Çözücü içeren ampul:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Teikoplanin çözeltileri ve aminoglikozidler doğrudan karıştırıldığında geçimsizdir, enjeksiyondan önce karıştırılmamalıdır.

Teikoplanin diğer antibiyotiklerle kombine tedavi olarak uygulanacaksa, ilaç ayrı uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Rekonstitüsyondan sonraki saklama şartları ve süresi: 2-8°C'de buzdolabında 24 saat süre bekletilir, dondurulmamalıdır. 24 saatten uzun süre bekletilen çözeltiler kullanılmamalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması durumunda, kullanımdan önceki koşullar ve kullanımdaki saklama süreleri kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: Liyofilize toz içeren, 20 ml kapasiteli Tip I renksiz cam flakon

Ampul: 3 ml enjeksiyonluk su içeren, 3 ml kapasiteli Tip I renksiz cam ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu ilaç yalnızca tek kullanımlıktır.

Hazırlama şekli:

1. Bir enjektör ile ampulün içindeki suyun tamamını çekiniz.
2. Flakonun renkli plastik kapağını yukarıya doğru hafifçe iterek çıkarınız.
3. Suyun tamamını YAVAŞÇA flakonun içine enjekte ediniz; enjektörün içinde yaklaşık 0,2 ml kadar su kalacaktır.
4. İçindeki toz tamamen çözününceye kadar flakonun iki elinizin arasında hafifçe döndürünüz; köpük oluşumunu engellemek için dikkatli davranınız. TÛM TOZUN, HATTA KAPAK LASTİĞİNİN ÇEVRESİNDE OLANLARIN DAHİ TAMAMEN ÇÖZÜNDÜĞÜNDEN EMİN OLUNMALIDIR.

Bu çözeltiyi sallamak, beklenen hacmin alınmasını güçleştirecek biçimde köpük oluşumuna yol açacaktır. Bununla birlikte, COPLANİN tam olarak çözünmüşse, köpük çözeltilisinin konsantrasyonunu değiştirmez ve 1,5 ml için 100 mg'lık ya da 3 ml için 200 mg (200 mg'lık

flakon) veya 3 ml için 400 mg'lık (400 mg'lık flakon) konsantrasyon elde edilir. Eğer çözeltide köpük oluşursa, 15 dakika beklemek gereklidir.

5. İğneyi kapak lastiğinin tam ortasına yerleştirerek ve COPLANİN çözeltisinin çoğunu almaya çalışarak çözeltiyi flakondan yavaşça çekiniz.

6. Dikkatle hazırlanmış bir çözeltinin konsantrasyonu, 1.5 ml'de 100 mg (200 mg'lık flakon), 3 ml'de 200 mg (200 mg'lık flakon) ve 3 ml'de 400 mg (400 mg'lık flakon) olacaktır. Çözeltinin doğru olarak hazırlanması ve enjektöre dikkatle çekilmesi önemlidir. Dikkatle hazırlanmamış preparatlar ile yapılan uygulamalar, dozların %50'sinden azının verilmesine yol açar.

7. Nihai çözelti, pH'ı 7,2-7,8 arasında olan izotonik bir çözeltidir.

8. Sulandırılmış çözelti ya direkt olarak ya da aşağıdakilerle seyreltilerek enjekte edilebilir:

- %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonu
- Sodyum laktat bileşik enjeksiyonu (Ringer laktat çözeltisi, Hartmanns çözeltisi)
- %5 Dekstroz enjeksiyonu
- %0,18 sodyum klorür ve %4 Dekstroz enjeksiyonu
- %1,36 ya da %0,86 dekstroz içeren peritoneal diyaliz çözeltileri.

COPLANİN ve aminoglikozid çözeltileri doğrudan karıştırıldığında geçimli değildir, enjeksiyondan önce karıştırılmamalıdır.

9. Enjeksiyonluk su ile çözünen flakon içeriği 2-8°C'de buzdolabında 24 saat süre ile bekletilir, dondurulmamalıdır. 24 saatten uzun süre bekletilen çözeltiler kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/391

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ