

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİZOLES 200 mg IM/IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon,
Teikoplanin 200 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 24 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarı için) y.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücüsü.
TİZOLES renksiz cam flakonda beyaz-sarımsı toz içerir. Rekonstitüsyondan sonraki ürün, berrak sarımsı çözelti görünümündedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİZOLES, 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,
- infektif endokardit,
- sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile ilişkili peritonit,
- yukarıda listelenen endikasyonların herhangi biri ile ilişkili ortaya çıkan bakteriyemi.

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 ciddi 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 boyunca hedeflenen çukur konsantrasyonları
- 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 1 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
-infektif 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.

Uygulama şekli:

Sulandırılmış TİZOLEs 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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

TİZOLEs 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 klerensi 30 ila 80 mL/dakika arasında): önerilen normal doz 2 günde bir kez ya da bu dozun yarısı günde bir kez uygulanarak idame dozu yarıya düşürülmelidir.
- Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 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.

TİZOLEs hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalar (SAPD):

IV 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 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.

Yenidoğanlar 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 teikoplanin veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda TİZOLEs kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

TİZOLEs 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, TİZOLEs 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.

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar

TİZOLEs kullanımı ile hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen deri reaksiyonları olan Steven-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) ile ilaç reaksiyonu dahil olmak üzere ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Teikoplanin kullanımıyla akut jeneralize ekzantematöz püstüloz reaksiyonu da (AGEP) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Reçeteleme sırasında, hastalara ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları (örneğin, genellikle kabarcıklar veya mukozal lezyonlar veya püstüller döküntü ile birlikte ilerleyici deri döküntüsü veya ciltte aşırı duyarlılığın diğer herhangi bir belirtisi) hakkında bilgi verilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. Ciddi deri reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, teikoplanin kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

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, güvenlik profilini ve standart antibakteriyel terapinin uygunluğunu dikkate almalıdır. Bu temelde çoğu durumda teikoplaninin, standart antibakteriyel aktivitenin uygun olmadığı hastalarda ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılması beklenmektedir.

Teikoplanin intraventriküler yoldan uygulanmamalıdır.



Trombositopeni

Teikoplaninle trombositopeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında, tam hücre kan sayımı dahil olmak üzere periyodik hematolojik incelemeler yapılması önerilir.

Nefrotoksisite

Teikoplanin ile tedavi edilen hastalarda nefrotoksisite böbrek yetmezliği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Böbrek yetmezliği olan hastalar, yüksek yükleme dozu teikoplanin alan hastalar ve 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, Teikoplanin ile tedavi edilen hastalarda ototoksisite (sağırlık ve kulak çınlaması) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). TİZOLES 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. TİZOLES ile birlikte veya ardışık olarak nefrotoksik ve/veya nörotoksik/ototoksik potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünleri kullanan (örn. Aminoglikozid, kolistin, amfoterisin B, siklosporin, sisplatin, furosemid ve etakrinik asit) hastalar dikkatle izlenmeli ve duyma yetisi kötüleşirse teikoplaninin faydası değerlendirilmelidir.

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

Süperenfeksiyon

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

KESİNLİKLE DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA KULLANILIR.

Sodyum

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim 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. TİZOLES'i nefrotoksik veya nörotoksik/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



toksisisinin 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.

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 kullanım 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 insidensinde artış vardır. İnsanlar için 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

TİZOLES'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 çocuğa emzirmenin yararı göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları üremede bozulma kanıtı göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda belirtilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); 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, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar (anafilaksi) (bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü 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: Sağırılık, işitme kaybı (bkz. Bölüm 4.4), tinnitus ve vestibüler bozukluk

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Flebit
Bilinmiyor: Tromboflebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Bulantı, diyare, kusma

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Eritem (kızarıklık), döküntü, kaşıntı
Seyrek: Kırmızı adam (red man) sendromu (örn. vücudun üst bölümünde kızarıklık) (bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Ürtiker, anjiyoödem, eksfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritem multiforme, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), 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)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

*Literatür raporlarına göre, günde iki kez ortalama 6 mg/kg düşük yükleme dozu rejimi ve ardından günde bir kez ortalama 6 mg/kg idame dozu alan hastalarda tahmini nefrotoksisite



oranı yaklaşık %2'dir.

Günde iki kez 12 mg/kg'lık yüksek yükleme dozu rejimi alan (kemik ve eklem enfeksiyonu, endokardit veya diğer ciddi enfeksiyonlar için tedavi edilen) ortalama yaşı 63 olan 300 hastanın dahil edildiği gözlemsel bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında (medyan olarak 5 yükleme dozu alan) ve ardından günde bir kez 12 mg/kg idame dozunun ardından, gözlenen doğrulanmış nefrotoksisite oranı ilk 10 günde gözlenen doğrulanmış nefrotoksisite oranı %11'dir (%95 GA= [%7,4; %15,5]). Tedavi başlangıcından son dozdan 60 gün sonrasına kadar kümülatif nefrotoksisite oranı %20,6'dır (%95 GA= [%16,0; %25,8]). Günde iki kez 12 mg/kg'lık 5'ten fazla yüksek yükleme dozu ve ardından günde bir kez 12 mg/kg'lık idame dozu alan hastalarda, tedavinin başlangıcından son uygulamadan 60 gün sonrasına kadar gözlenen kümülatif nefrotoksisite oranı %27'ydi (%95 GA = [%20,7; %35,3]) (bkz. Bölüm 4.4).

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 (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 yenidoğanda ajitasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Tedavi: Doz aşımında semptomatik tedavi uygulanmalıdır. TİZOLES hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamakta ve yalnızca yavaş peritoneal diyaliz yapılmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Glikopeptid antibakteriyel
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 enterekoklar teikoplanine duyarlıdır (Van-B fenotipi).



Duyarlılık testi kriterleri

Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerine (EUCAST) göre MİK (madde seviyesinin patojenin minimum inhibitör konsantrasyonu) 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 dirençle ilişkin 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 değildi. Ana literatür, standart hacimler ve tedavi önerileri duyarlılık farz etmektedir.

^b Streptokok türleri heterojen grubu için ortak bir terim. 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.

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 ile 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 klerense sahiptir ve teikoplanin esas olarak renal mekanizmalarla atıldığına işaret eden 8 ile 12 mL/sa/kg'lık bir renal klerense sahiptir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlara ve köpeklerle, 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. Embriyo fetal 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 fertilitasında 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

Flakon:

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Ampul:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Teikoplanin 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 bekletilebilir, 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 ve sulandırma kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlar altında gerçekleştirilmemişse bekletme süresi 2-8 °C arasında 24 saatten uzun süre olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru TİZOLES flakonları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kuru toz sulandırıldıktan/seyreldikten sonra elde edilen çözelti 2-8°C'de buzdolabında 24 saat süre ile bekletilebilir. Bu çözelti dondurulmamalıdır.



24 saatten uzun süre bekletilen çözeltiler kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri kauçuk tıpa ve alüminyum ve plastik flip off kapak ile kapatılmış 1 adet 10 ml renksiz tip I cam flakon ve 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet renksiz tip I cam ampul, karton kutu içerisinde ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmuştur.

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

Bu ilaç yalnızca tek kullanımlıktır.

Sulandırılmış çözeltinin hazırlanması:

1. Bir enjektör ile ampulün içindeki suyun tamamını çekiniz.
2. Flakonun sarı renkli plastik kapağını yukarıya doğru hafifçe iterek çıkarınız.
3. Steril suyun tamamını YAVAŞÇA flakonun içine yanından aşağıya enjekte ediniz.
4. İçindeki toz tamamen çözününceye kadar flaconu iki elinizin arasında hafifçe döndürünüz; köpük oluşumunu engellemek için dikkatli davranınız. TÜM 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, TİZOLEs tam olarak çözünmüşse, köpük çözeltinin 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 TİZOLEs 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. Dikkatlice uygulanmayan preparatlar, tam dozdan daha az uygulanmasına yol açabilir.

7. Nihai çözelti, pH'ı 7,2 – 7,8 arasında olan izotonik bir çözeltidir. Yalnızca berrak ve sarımsı renkte olan çözeltileri kullanınız.

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

- %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonu
- Sodyum laktat bileşik enjeksiyonu (ringer laktat, Hartmanns çözeltisi)
- %5 Dekstroz enjeksiyonu
- %0,18 sodyum klorür ve %4 Dekstroz enjeksiyonu
- %1,36 ya da %3,86 dekstroz içeren peritoneal diyaliz çözeltileri

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

9. Enjeksiyonluk su ile çözünen flakon içeriğinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2-8 °C'de buzdolabında 24 saat süre için kanıtlanmıştır. Bu çözelti dondurulmamalıdır. Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması durumunda, kullanımdan önceki bekletme süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlar altında gerçekleştirilmemişse bekletme süresi 2-8 °C arasında 24 saatten uzun süre olmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2023/207

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.06.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

