

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Teicoplanin AptaPharma 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
Teicoplanin AptaPharma 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 200 mg, což odpovídá nejméně 200 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 200 mg ve 3,0 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 400 mg, což odpovídá nejméně 400 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 400 mg ve 3,0 ml.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík

Jedna injekční lahvička přípravku Teicoplanin AptaPharma 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok obsahuje přibližně 10 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička přípravku Teicoplanin AptaPharma 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok obsahuje přibližně 10 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Prášek pro injekční/infuzní roztok: houbovitý bílo-slonovinově zbarvený lyofilizovaný prášek.
Rozpouštědlo: čirá bezbarvá tekutina.

Teicoplanin 200 mg rekonstituovaný roztok: lehce nahnědlý opalescentní roztok.

Teicoplanin 400 mg rekonstituovaný roztok: nahnědlý opalescentní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teicoplanin AptaPharma je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od narození k parenterální léčbě níže uvedených infekcí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání,
- infekce kostí a kloubů,
- nozokomiální pneumonie,
- komunitní pneumonie,
- komplikované infekce močových cest,
- infekční endokarditida,
- peritonitida spojená s chronickou ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD),
- bakteriemie, která se vyskytuje ve spojitosti s některou z indikací vyjmenovaných výše.

Přípravek Teicoplanin AptaPharma je také indikován jako alternativní perorální léčba průjmu a kolitidy spojených s infekcí *Clostridium difficile*.

Pokud je to vhodné, má být teicoplanin podáván v kombinaci s dalšími antibiotiky. Je zapotřebí vzít v úvahu oficiální doporučení pro používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a doba trvání léčby má být upravena dle typu a závažnosti základní infekce, klinické odpovědi pacienta a faktorů na straně pacienta, jako je věk a funkce ledvin.

Měření koncentrací v séru

Po dokončení úvodního dávkování je zapotřebí monitorovat nejnižší sérové koncentrace teikoplaninu v ustáleném stavu pro ověření, že bylo dosaženo nejnižší účinné koncentrace v séru:

- u většiny gram pozitivních infekcí mají být nejnižší hladiny teikoplaninu alespoň 10 mg/l při stanovení metodou HPLC (High Performance Liquid Chromatography), nebo nejméně 15 mg/l při měření metodou FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay).
- u endokarditidy a ostatních závažných infekcí mají být nejnižší hladiny teikoplaninu 15-30 mg/l při stanovení HPLC, nebo 30-40 mg/l při použití metody FPIA.

Během udržovací léčby má být monitorování sérových hladin teikoplaninu prováděno alespoň jednou týdně pro ověření, že tyto koncentrace jsou stabilní.

Dospělí a starší pacienti s normální funkcí ledvin

<i>Indikace</i>	Úvodní dávka		Udržovací dávka	
	Úvodní dávkování	Nejnižší koncentrace ve dnech 3 až 5	Udržovací dávka	Nejnižší koncentrace v udržovací fázi
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání - Pneumonie - Komplikované infekce močových cest	6 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin, 3 intravenózní nebo intramuskulární aplikace	>15 mg/l ¹	6 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	>15 mg/l ¹ jednou týdně
- Infekce kostí a kloubů	12 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin, 3 až 5 intravenózních aplikací	>20 mg/l ¹	12 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	>20 mg/l ¹
- Infekční endokarditida	12 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin, 3 až 5 intravenózních aplikací	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	>30 mg/l ¹

¹ měřeno pomocí FPIA

Dávku je třeba upravit podle tělesné hmotnosti pacienta.

Trvání léčby

O trvání léčby se má rozhodnout na základě klinické odpovědi. U infekční endokarditidy je obvykle považována za adekvátní minimálně 21denní léčba. Léčba nemá být delší než 4 měsíce.

Kombinovaná léčba

Teikoplanin má omezené spektrum antibakteriální aktivity (grampozitivní bakterie). Není vhodné používat jej jako jediný přípravek pro léčbu některých infekcí, pokud není patogen již známý a citlivý na teikoplanin, nebo pokud není zřejmé, že léčba teikoplaninem by pro nejpravděpodobnější patogen(y) byla vhodná.

Průjem a kolitida spojená s infekcí bakterií *Clostridium difficile*

Doporučená dávka je 100-200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 7 až 14 dní.

Starší populace

Při normální funkci ledvin není úprava dávky nutná (viz níže).

Dospělí a starší pacienti s poruchou funkce ledvin

Do čtvrtého dne léčby není zapotřebí upravovat dávku, po této době se má dávka upravit tak, aby se udržovala nejnižší koncentrace v séru na hladině alespoň 10 mg/l při měření pomocí HPLC a/nebo alespoň 15 mg/l při měření FPIA metodou.

Po čtvrtém dnu léčby:

- U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-80 ml/min): udržovací dávka je snížena na polovinu, tj. podává se buď jedna dávka obden, nebo poloviční dávka jednou denně.
- U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) a u pacientů na hemodialýze: udržovací dávka je snížena na třetinu, tj. podává se buď jedna dávka každý třetí den, nebo třetinová dávka jednou denně.

Teikoplanin nelze odstranit z organismu hemodialýzou.

Pacienti s chronickou ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD)

Po jednorázové intravenózní úvodní dávce 6 mg/kg tělesné hmotnosti se v prvním týdnu léčby podává 20 mg/l do vaku dialyzačního roztoku, ve druhém týdnu 20 mg/l do různých vaků a ve třetím týdnu 20 mg/l pouze do vaku aplikovaného přes noc.

Pediatrická populace

Doporučení pro dávkování jsou stejná pro dospělé i dospívající od 12 let.

Novorozenci a kojenci do věku 2 měsíců

Úvodní dávka

Jedna jednorázová dávka 16 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze první den léčby.

Udržovací dávka

Jedna jednorázová dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze jednou denně.

Děti (2 měsíce až 12 let)

Úvodní dávka

Jedna jednorázová dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze každých 12 hodin, opakuje se 3x.

Udržovací dávka

Jedna jednorázová dávka 6–10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze jednou denně.

Způsob podání

Teikoplanin se podává intravenózní nebo intramuskulární cestou. Intravenózní injekci je třeba podat buď jako bolus během 3–5 minut nebo jako 30minutovou infuzi. U novorozenců je možné jen infuzní podání.

U průjmu a kolitidy způsobené infekcí bakterií *Clostridium difficile* má být použita perorální cesta podání.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Teikoplanin se nemá podávat intraventrikulárně.

Hypersenzitivní reakce

Při podávání teikoplaninu byly hlášeny závažné život ohrožující hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok), v některých případech fatální. Pokud dojde k alergické reakci na teikoplanin, je nutné léčbu ihned ukončit a okamžitě zahájit odpovídající léčbu.

Teikoplanin musí být podáván s opatrností pacientům se známou hypersenzitivitou na vankomycin, protože může dojít ke zkříženým hypersenzitivním reakcím, jako je např. fatální anafylaktický šok.

Anamnéza „syndromu červeného muže“ jako reakce na vankomycin však není kontraindikací pro podání teikoplaninu.

Reakce spojené s infuzí

Vzácně byl pozorován (dokonce po první dávce) syndrom červeného muže (red man syndrome) (soubor příznaků zahrnující svědění, kopřivku, erytém, angioneurotický edém, tachykardii, hypotenzi, dušnost). Po zastavení nebo zpomalení infuze mohou tyto příznaky odeznít. Reakce spojené s infuzí se mohou zmírnit, pokud není denní dávka podávána jako bolus, ale formou 30minutové infuze.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Při použití teikoplaninu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo dokonce fatální (viz bod 4.8). Při použití teikoplaninu byla také hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léčivého přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi nebo pustulózní vyrážka nebo jakékoli jiné známky kožní hypersenzitivity) a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt závažných kožních nežádoucích reakcí, musí být léčba teikoplaninem okamžitě ukončena.

Spektrum antibakteriální aktivity

Teikoplanin má omezené spektrum antibakteriální aktivity (*grampozitivní bakterie*). Není vhodné používat jej jako jediný přípravek pro léčbu některých infekcí, pokud není patogen již známý a citlivý na teikoplanin, nebo pokud není zřejmé, že léčba teikoplaninem by byla z hlediska nejpravděpodobnějšího patogenu(ů) vhodná.

Pro účelné používání teikoplaninu je třeba vzít v úvahu spektrum antibakteriální aktivity, bezpečnostní profil a dostupnost standardní antibakteriální léčby pro konkrétního pacienta. Na tomto základě se očekává, že teikoplanin bude ve většině případů používán k léčbě závažných infekcí u pacientů, kde je standardní antibakteriální léčba považována za nevhodnou.

Trombocytopenie

Při podávání teikoplaninu byla hlášena trombocytopenie (viz bod 4.8). Doporučuje se během léčby provádět pravidelná hematologická vyšetření včetně kompletního krevního obrazu.

Nefrotoxická

U pacientů léčených teikoplaninem byly hlášeny případy nefrotoxicity a selhání ledvin (viz bod 4.8). Pacienti s renální insuficiencí a/nebo pacienti léčení režimem s vysokými nasycovacími dávkami teikoplaninu a pacienti léčení teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jinými léčivými přípravky se známým nefrotoxickým potenciálem (např. aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin a cisplatina) mají být pečlivě monitorováni a mají podstoupit audiometrické vyšetření (viz níže „Ototoxicita“).

Protože je teikoplanin vylučován převážně ledvinami, musí být jeho dávka upravena u pacientů s poruchami funkce ledvin (viz bod 4.2).

Ototoxicita

U pacientů léčených teikoplaninem byla stejně jako u jiných glykopeptidů hlášena ototoxicita (hluchota a tinitus) (viz bod 4.8). Pacienti, u nichž se během léčby teikoplaninem objeví známky a příznaky poruchy sluchu nebo onemocnění vnitřního ucha, mají být pečlivě vyšetřeni a kontrolováni, zejména pokud je léčba dlouhodobá nebo v případě poruchy funkce ledvin. Pacienty léčené teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jinými léčivými přípravky, které mají známý nefrotoxický a/nebo neurotoxický/ototoxický potenciál (např. aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová) je třeba pečlivě monitorovat a zhodnotit přínos léčby teikoplaninem v případě zhoršení sluchu.

S mimořádnou opatrností je třeba postupovat při podávání teikoplaninu pacientům, kteří potřebují současnou léčbu ototoxickými a/nebo nefrotoxickými léčivými přípravky, u nichž se doporučuje pravidelně provádět hematologická vyšetření a funkční testy jater a ledvin.

Superinfekce

Především dlouhodobé podávání teikoplaninu může stejně jako u jiných antibiotik vést k přerůstání rezistentních organismů. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout příslušná opatření.

Přípravek Teicoplanin AptaPharma 200 mg a 400 mg:

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg (0,43 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Teikoplanin a roztoky aminoglykosidů nejsou kompatibilní a nesmí být smíchány do injekcí, přesto je lze společně použít v dialyzačních roztocích a mohou být bez omezení použity při léčbě peritonitidy související s CAPD.

Teikoplanin má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů léčených současně léčivými přípravky se známým nefrotoxickým a/nebo neurotoxickým/ototoxickým potenciálem. Jedná se o léčivé přípravky, jako jsou např. aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (viz bod 4.4 „Nefrotoxicita“ a „Ototoxicita“). Není však důkaz o synergické toxicitě těchto přípravků s teikoplaninem.

V klinických studiích byl teikoplanin podáván mnoha pacientům, kteří byli bez nežádoucích interakcí léčení různými léčivými přípravky včetně dalších antibiotik, antihypertenziv, anestetik, kardiak a antidiabetik.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití teikoplaninu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek (viz bod 5.3): u potkanů byl zvýšený výskyt narození mrtvých mláďat a zvýšení neonatální mortality. Potenciální riziko u lidí není známo. Teikoplanin proto nemá být v těhotenství používán, jestliže to není zcela nezbytné. Nelze vyloučit potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin plodu (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda teikoplanin přechází do mateřského mléka. Není známo, zda teikoplanin prochází u zvířat do mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat/přestat s kojením, či pokračovat/přestat s léčbou teikoplaninem, je nutno vzít v úvahu výhody kojení pro dítě a přínos léčby teikoplaninem pro matku.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádné poruchy fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Teikoplanin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Teikoplanin může způsobit závratě a bolesti hlavy. Schopnost řídit a obsluhovat stroje tak může být ovlivněna. Pacienti, u kterých se projeví tyto nežádoucí účinky, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly s větší incidencí než placebo a u více než jednoho pacienta. Frekvence výskytu je definována následující konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Absces		Superinfekce (přerůstání necitlivých organismů)
Poruchy krve a lymfatické tkáně		Leukopenie, trombocytopenie, eozinofilie			Agranulocytóza, neutropenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce (anafylaxe) (viz bod 4.4)			Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), anafylaktický šok (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému		Závratě, bolest hlavy			Záchvaty
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota, ztráta sluchu (viz bod 4.4), tinitus, vestibulární poruchy			

Cévní poruchy		Flebitida			Tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus			
Gastrointestinální poruchy		Průjem, zvracení, nauzea			
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, erytém, pruritus		Syndrom červeného muže (např. zčervenání v horní polovině těla) (viz bod 4.4).		Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, angioedém, exfoliativní dermatitida, kopřivka (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená hladina kreatininu v krvi			Selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin) (viz níže popis vybraných nežádoucích účinků)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, pyrexie				Absces v místě vpichu, zimnice (třesavka)
Vyšetření		Zvýšené hladiny aminotransferáz (přechodné abnormality aminotransferáz), zvýšená hladina alkalické fosfatázy (přechodná abnormalita alkalické fosfatázy),			

Popis vybraných nežádoucích účinků

*U pacientů, kterým je podáván režim s nízkou nasycovací dávkou průměrně 6 mg/kg dvakrát denně, s následnou udržovací dávkou průměrně 6 mg/kg jednou denně, činí odhadovaná míra nefrotoxicity na základě údajů z literatury přibližně 2 %.

V observační peregistrační studii bezpečnosti, do které bylo zařazeno 300 pacientů s průměrným věkem 63 let (léčených pro infekce kostí a kloubů, endokarditidu nebo jiné závažné infekce), kterým byl podáván režim s vysokou nasycovací dávkou 12 mg/kg dvakrát denně (medián 5 nasycovacích dávek) s následnou udržovací dávkou 12 mg/kg jednou denně, činila pozorovaná míra prokázané nefrotoxicity 11,0 % (95% CI = [7,4 %; 15,5 %]) během prvních 10 dní. Kumulativní míra nefrotoxicity od zahájení léčby do 60 dnů po poslední dávce činila 20,6 % (95% CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientů, kterým bylo podáno více než 5 vysokých nasycovacích dávek 12 mg/kg dvakrát denně s následnou udržovací dávkou 12 mg/kg jednou denně, byla pozorována kumulativní míra nefrotoxicity od začátku léčby do 60 dnů po posledním podání 27 % (95% CI = [20,7 %; 35,3 %]) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného podání nadměrných dávek pediatrickým pacientům. V jednom případě došlo k agitovanosti u 29denního novorozence, kterému bylo intravenózně podáno 400 mg teikoplaninu (95 mg/kg).

Léčba

Léčba předávkování teikoplaninem je symptomatická.

Teikoplanin nelze odstranit hemodialýzou a peritoneální dialýzou pouze pomalu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glykopeptidová antibiotika, ATC kód: J01XA02

Mechanismus účinku

Teikoplanin inhibuje růst citlivých organismů interferencí s biosyntézou buněčné stěny v místě odlišném od místa působení beta-laktamů. Syntéza peptidoglykanu je blokována specifickou vazbou D-alanyl-D-alaninových zbytků.

Mechanismus rezistence

Rezistence na teikoplanin může vycházet z následujících mechanismů:

- modifikovaná cílová struktura: tato forma rezistence vzniká především u *Enterococcus faecium*. Modifikace je založena na záměně terminálního D-alanin-D-alaninu v aminokyselinovém řetězci prekurzoru mureinu za D-Ala-D laktát, což snižuje afinitu k vankomycinu. Odpovídající enzymy jsou nově syntetizovány D-latátdehydrogenázou nebo ligázou.
- snížená senzitivita nebo rezistence stafylokoků na teikoplanin je založena na nadprodukcii prekurzorů mureinu, na něž se teikoplanin váže.

Může se objevit zkřížená rezistence teikoplaninu a glykoproteinu vankomycinu. Některé enterokoky rezistentní na vankomycin jsou citlivé na teikoplanin (fenotyp Van-B).

Testování hraničních hodnot citlivosti

V tabulce níže jsou uvedeny tzv. MIC breakpointy (hraniční hodnoty pro minimální inhibiční koncentrace) podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), verze 11.0, z 1. ledna 2021:

Mikroorganismus	Citlivý	Rezistentní
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koaguláza-negativní stafylokoky	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny (A, B, C, G) ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
Viridující streptokoky ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Grampozitivní anaerobní organismy s výjimkou <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
Hraniční hodnoty PK/PD (druhově nespecifické)	IE	IE

IE- nedostatek důkazů

^a Necitlivé izoláty jsou vzácné nebo zatím neohlášené. Identifikace a výsledek testu antimikrobiální citlivosti jakéhokoli izolátu musí být potvrzeny a izolát poslán do referenční laboratoře.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Antimikrobiální aktivita teikoplaninu v zásadě závisí na době, po kterou je hladina léčivé látky vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) patogenu.

Citlivost

Prevalence rezistence se může u některých kmenů lišit v čase a v závislosti na geografickém území, takže je vhodné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je to nutné, doporučuje se obrátit se na odborníka v případech, kdy je lokální výskyt rezistentních kmenů takový, že je účinnost přípravku u některých typů infekcí sporná.

<p>Běžně citlivé mikroorganismy</p> <p><i>Aerobní grampozitivní bakterie</i> <i>Corynebacterium jeikeium</i>^a <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (včetně kmenů rezistentních na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i>^a Streptokoky skupin C a G <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridující streptokoky^{a,b}</p> <p><i>Anaerobní grampozitivní bakterie</i> <i>Clostridioides difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus spp.</i>^a</p>
<p>Mikroorganismy s potenciálně problematickou získanou rezistencí</p> <p><i>Aerobní grampozitivní bakterie</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i></p>
<p>Inherentně rezistentní bakterie Všechny gramnegativní bakterie</p> <p><i>Jiné bakterie</i> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i></p>

^a V době publikování tabulky nebyly k dispozici aktuálně platné údaje. Dle primární literatury, standardních publikací a doporučení pro léčbu lze předpokládat citlivost.

^b Společný termín pro heterogenní skupinu streptokoků. Míra rezistence se může lišit podle konkrétního kmenu streptokoků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Teikoplanin se podává parenterálně (intravenózně nebo intramuskulárně). Po intramuskulárním podání je biologická dostupnost teikoplaninu (při srovnání s intravenózním podáním) téměř úplná (90 %). Po šesti intramuskulárních podáních 200 mg jednou denně je střední hodnota (SD) maximální koncentrace teikoplaninu (C_{max}) do 12,1 (0,9) mg/l a dochází k ní 2 hodiny po podání.

Po úvodní intravenózní dávce 6 mg/kg každých 12 hodin při 3 až 5 aplikacích jsou hodnoty C_{max} v rozmezí 60 až 70 mg/l a C_{min} jsou obvykle vyšší než 10 mg/l. Po úvodní intravenózní dávce 12 mg/kg každých 12 hodin při 3 aplikacích jsou odhadované střední hodnoty C_{max} kolem 100 mg/l a C_{min} kolem 20 mg/l.

Po udržovací dávce 6 mg/kg jednou denně jsou odhadované hodnoty C_{max} kolem 70 mg/l a C_{min} kolem 15 mg/l. Po udržovací dávce 12 mg/kg jednou denně jsou hodnoty C_{min} v rozmezí 18 až 30 mg/l.

Při perorálním podání teikoplaninu nedochází k jeho absorpci v gastrointestinálním traktu. Pokud je zdravým subjektům perorálně podáno 250 nebo 500 mg teikoplaninu v jednorázové dávce, není teikoplanin detekovatelný v séru ani v moči a vylučuje se v nezměněné formě stolicí (přibližně 45% podané dávky).

Distribuce

K vazbě na proteiny lidského séra dochází v rozsahu 87,6 až 90,8 % bez jakýchkoli odchylek ve funkci koncentrace teikoplaninu. Teikoplanin se váže hlavně na lidský sérový albumin. Není distribuován do erytrocytů.

Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) se pohybuje v rozmezí 0,7 až 1,4 l/kg. Nejvyšší hodnoty V_{ss} jsou pozorovány v nedávných studiích, kde byla doba odebrání vzorků delší než 8 týdnů.

Teikoplanin je distribuován hlavně do plic, myokardu a kostní tkáně s poměrem tkáň/sérum větším než 1. V tekutině puchýřů, synoviální tekutině a peritoneální tekutině se poměr tkáň/sérum pohybuje mezi 0,5–1. K eliminaci teikoplaninu z peritoneální tekutiny dochází ve stejné míře jako ze séra. U pleurální tekutiny a podkožní tukové tkáně jsou poměry tkáň/sérum mezi 0,2 a 0,5. Teikoplanin obtížně penetruje do mozkomíšního moku (MM).

Biotransformace

Hlavní sloučeninou nalézanou v plazmě a v moči je teikoplanin v nezměněné formě, což vypovídá o jeho minimálním metabolismu. Dva metabolity se tvoří pravděpodobně hydroxylací a představují 2 až 3 % podané dávky.

Eliminace

Nezměněný teikoplanin se vylučuje především ledvinami (80 % během 16 dnů), zatímco 2,7 % podané dávky přechází do stolice (prostřednictvím vylučování žluči) během 8 dnů po podání.

Eliminační poločas teikoplaninu se pohybuje mezi 100 až 170 hodinami v nejnovějších studiích, kde byl odběr krve uskutečněn v rozmezí 8 až 35 dní.

Teikoplanin má nízkou celkovou clearance v rozmezí 10 až 14 ml/h/kg a renální clearance je v rozmezí 8 až 12 ml/h/kg, což svědčí o vylučování především renálními mechanismy.

Linearita

V dávkovém rozpětí 2 až 25 mg/kg vykazoval teikoplanin lineární farmakokinetiku.

Zvláštní populace

- *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že teikoplanin je vylučován ledvinami, jeho vylučování klesá spolu se stupněm renálního poškození. Celková a renální clearance teikoplaninu závisí na clearance kreatininu.

- *Starší pacienti*

V populaci starších pacientů se farmakokinetika teikoplaninu nemění, pokud není porušena funkce ledvin.

- *Pediatrická populace*

Ve srovnání s dospělými pacienty byla pozorována vyšší celková clearance (15,8 ml/h/kg u novorozenců, 14,8 ml/h/kg v průměrném věku 8 let) a kratší poločas eliminace (40 hodin u novorozenců; 58 hodin u osmiletých dětí).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném parenterálním podávání potkanům a psům byly pozorovány účinky na ledviny, které závisely na dávce a byly reverzibilní. Studie zkoumající potenciál ototoxicity u morčat svědčí o tom, že mírná porucha kochleárních a vestibulárních funkcí je možná bez morfologického poškození.

U laboratorních potkanů nedošlo při podávání subkutánních dávek teikoplaninu až 40 mg/kg/den k ovlivnění fertility samců ani samic. Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zjištěny žádné malformace po subkutánním podání dávky až 200 mg/kg/den laboratorním potkanům a po intramuskulárním podání dávky až 15 mg/kg/den králíkům. U potkanů se však zvýšila incidence mrtvě narozených plodů při dávkách 100 mg/kg/den a vyšších a neonatální mortalita při dávkách 200 mg/kg/den. Tento účinek nebyl hlášen při dávkách 50 mg/kg/den. Perinatální a postnatální studie u potkanů neprokázaly žádný vliv na fertilitu F1 generace ani na přežití a vývoj F2 generace po subkutánním podávání dávek až 40 mg/kg/den.

Teikoplanin nevykazuje žádný antigenní potenciál (u myši, morčat nebo králíků), genotoxicitu ani lokální dráždivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Teikoplanin a aminoglykosidy nejsou kompatibilní, pokud jsou smíchány a nesmí být míseny před injekcí.

Je-li teikoplanin podáván v kombinaci s jinými antibiotiky, musí být přípravky podávány odděleně.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti prášku v originálním balení před otevřením:

3 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku před použitím, připraveného dle doporučení, byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Doba použitelnosti naředěného léčivého přípravku:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím, připraveného dle doporučení, byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek v původním balení před otevřením:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primární balení:

Lyofilizovaný léčivý přípravek je dodáván:

Přípravek Teicoplanin AptaPharma 200 mg

10ml injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená šedou zátkou z brombutylové pryže typu I a modrým odtrhovacím uzávěrem složeným z hliníkového uzávěru a polypropylenového krytu.

Příložené rozpouštědlo je 3,2 ml vody pro injekci, zabalené v ampulce z bezbarvého skla třídy I.

Přípravek Teicoplanin AptaPharma 400 mg

20ml injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená šedou zátkou z brombutylové pryže typu I a červeným odtrhovacím uzávěrem složeným z hliníkového uzávěru a polypropylenového krytu.

Příložené rozpouštědlo je 3,2 ml vody pro injekci, zabalené v ampulce z bezbarvého skla třídy I.

Velikosti balení:

- 1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem

- 10x (1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Příprava rekonstituovaného roztoku:

- Pomalu vstříkněte veškerý objem dodaného rozpouštědla do lahvičky s práškem.

- Injekční lahvičku opatrně promíchejte válením mezi dlaněmi, dokud se prášek úplně nerozpustí.

Jestliže je roztok napěněný, ponechte jej asi 15 minut stát. Smí být použit pouze čirý a nahnědlý roztok.

Rekonstituovaný roztok bude obsahovat 200 mg teikoplaninu ve 3 ml nebo 400 mg ve 3 ml.

Výsledný roztok je izotonický s plazmou a má pH v rozmezí 7,2 – 7,8.

Nominální obsah teikoplaninu v injekční lahvičce	200 mg	400 mg
Objem injekční lahvičky s práškem	10 ml	20 ml

Objem rozpouštědla, které lze odebrat z ampulky s rozpouštědlem pro rekonstituci	3,14 ml	3,14 ml
Objem obsahující nominální dávku teikoplaninu (natažený do 5 ml stříkačky jehlou o velikosti 23G)	3,0 ml	3,0 ml

Rekonstituovaný roztok může být přímo injikován nebo dále ředěn, případně podán perorálně.

Příprava naředěného roztoku před infuzí:

Přípravek Teicoplanin AptaPharma smí být podáván v následujících infuzních roztocích:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerův roztok
- Ringer-laktátový roztok
- 50 mg/ml 5% injekční roztok glukosy
- 100 mg/ml (10%) injekční roztok glukosy
- roztok 1,8 mg/ml (0,18%) chloridu sodného a 40 mg/ml (4%) roztok glukosy
- roztok 4,5 mg/ml (0,45%) chloridu sodného a 50 mg/ml (5%) roztok glukosy
- roztok pro peritoneální dialýzu obsahující 13,6 mg/ml (1,36%) nebo 38,6 mg/ml (3,86%) roztok glukosy

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

200 mg: 15/405/20-C
400 mg: 15/406/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 10. 2022