

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TARGOCID 400

400 mg

prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok alebo perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg teikoplanínu, čo zodpovedá najmenej 400 000 IU.

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 400 mg teikoplanínu v 3,0 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok alebo perorálny roztok.

Prášok na injekčný/infúzny roztok alebo perorálny roztok: špongiovitá homogénna hmota slonovinovej farby.

Rozpúšťadlo: číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Targocid 400 je indikovaný dospelým a deťom od narodenia na parenterálnu liečbu týchto infekcií (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1):

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív,
- infekcie kostí a kĺbov,
- pneumónia získaná v nemocnici,
- pneumónia získaná v komunite,
- komplikované infekcie močových ciest,
- infekčná endokarditída,
- peritonitída spojená s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD),
- bakteriémia vyskytujúca sa v spojení s ktoroukoľvek indikáciou uvedenou vyššie.

Targocid 400 je indikovaný aj ako alternatívna perorálna liečba pri hnačke a kolitíde súvisiacej s infekciou spôsobenou *Clostridium difficile*.

V prípade potreby sa má teikoplanín podávať v kombinácii s inými antibakteriálnymi liekmi.

Je potrebné brať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa vhodného používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a dĺžku liečby treba upraviť v závislosti od základného typu a závažnosti infekcie, klinickej odpovede pacienta a faktorov ako vek a funkcia obličiek pacienta.

Meranie sérových koncentrácií

Minimálne sérové koncentrácie teikoplanínu treba monitorovať v rovnovážnom stave po ukončení režimu počiatočného dávkovania, aby sa zaistilo dosiahnutie minimálnych sérových koncentrácií:

- pri väčšine grampozitívnych infekcií má byť minimálna hladina teikoplanínu najmenej 10 mg/l pri meraní vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC), alebo najmenej 15 mg/l pri meraní fluorescenčnou polarizačnou imunoanalýzou (FPIA).
- pri endokarditíde a iných ťažkých infekciách minimálna koncentrácia teikoplanínu má byť od 15 do 30 mg/l pri meraní metódou HPLC, alebo od 30 do 40 mg/l pri meraní metódou FPIA.

Počas udržiavacej liečby sa môžu minimálne sérové koncentrácie teikoplanínu sledovať najmenej jedenkrát za týždeň, aby sa zaistili stabilné hodnoty koncentrácií teikoplanínu.

Dospelí a starší pacienti s normálnou funkciou obličiek

Indikácie	Počiatočná dávka		Udržiavacia dávka	
	Režim počiatočného dávkovania	Cieľové minimálne koncentrácie v treťom až piatom dni	Udržiavacia dávka	Cieľové minimálne koncentrácie počas udržiavacej liečby
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív - Pneumónia - Komplikované infekcie močových ciest	6 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 intravenózne alebo intramuskulárne podania	>15 mg/l ¹	6 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>15 mg/l ¹ jedenkrát za týždeň
- Infekcie kostí a kĺbov	12 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 až 5 intravenózných podaní	>20 mg/l ¹	12 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>20 mg/l ¹
- Infekčná endokarditída	12 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 až 5 intravenózných podaní	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>30 mg/l ¹

¹ Merané metódou FPIA

Dávka sa má upraviť podľa telesnej hmotnosti, nech je hmotnosť pacienta akákoľvek.

Dĺžka trvania liečby

Dĺžka trvania liečby závisí od klinickej odpovede. Pri infekčnej endokarditíde sa zvyčajne za dostatočný čas považuje liečba v trvaní minimálne 21 dní. Liečba nemá presiahnuť obdobie 4 mesiacov.

Kombinovaná liečba

Teikoplanín má obmedzené spektrum antibakteriálneho účinku (grampozitívne). Teikoplanín sa nemá použiť ako monoterapia niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén určený a nie je dokázaná jeho citlivosť na teikoplanín, alebo nie je zrejmé, že najpravdepodobnejší patogén (patogény) by bol (boli) vhodným cieľom na liečbu teikoplanínom.

Hnačky a kolitída súvisiaca s *Clostridium difficile*

Odporúčaná dávka je 100 – 200 mg podávaná perorálne dvakrát za deň počas 7 až 14 dní.

Staršia populácia

Nevyžaduje sa úprava dávkovania, pokiaľ nie je prítomná porucha funkcie obličiek (pozri nižšie).

Dospelí a starší pacienti s poruchou funkcie obličiek

Úprava dávkovania sa nevyžaduje do štvrtého dňa liečby, kedy treba dávky upraviť tak, aby sa udržala sérová koncentrácia najmenej 10 mg/l meraná HPLC alebo najmenej 15 mg/l meraná FPIA metódou.

Po štvrtom dni liečby:

- mierna a stredne ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu od 30 do 80 ml/min): udržiavaciu dávku treba znížiť na polovicu buď podaním dávky každý druhý deň, alebo podaním polovice tejto dávky jedenkrát denne.
- ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti: dávku treba znížiť na jednu tretinu zvyčajnej dávky buď podaním počiatkovej jednotkovej dávky každý tretí deň, alebo podaním jednej tretiny tejto dávky jedenkrát denne.

Teikoplanín sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Pacienti s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD)

Po podaní jednej intravenózne počiatkovej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti sa prvý týždeň podáva 20 mg/l vo vaku s dialyzačným roztokom, druhý týždeň 20 mg/l v každom druhom vaku, tretí týždeň 20 mg/l v nočnom vaku.

Pediatrická populácia

Odporúčania pre dávkovanie sú rovnaké u dospelých a detí starších ako 12 rokov.

Novorodenci a dojčatá vo veku do 2 mesiacov:

Počiatková dávka

Jednorazová dávka 16 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenóznou infúziou prvý deň.

Udržiavacia dávka

Jednorazová dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenóznou infúziou jedenkrát denne.

Deti (vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov):

Počiatková dávka

Jednorazová dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenózne každých 12 hodín, podanie sa opakuje trikrát.

Udržiavacia dávka

Jednorazová dávka 6-10 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenózne jedenkrát denne.

Spôsob podávania

Teikoplanín sa podáva intravenózne alebo intramuskulárne. Intravenózna injekcia sa môže podať buď ako bolusová v priebehu 3 až 5 minút, alebo ako 30-minútová infúzia.

U novorodencov sa môže použiť ako spôsob podania iba infúzia.

Pri hnačke a kolitíde spojenej s infekciou *Clostridium difficile*, sa má použiť perorálny spôsob podania.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na teikoplanín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teikoplanín sa nemá podávať intraventrikulárne.

Reakcie z precitlivenosti

Pri teikoplaníne boli hlásené prípady vážnych, život ohrozujúcich reakcií z precitlivenosti, vrátane fatálnych prípadov (napr. anafylaktický šok). Ak sa vyskytne alergická reakcia na teikoplanín, treba okamžite prerušiť liečbu a prijať vhodné mimoriadne opatrenia.

Teikoplanín treba podávať opatrne pacientom, u ktorých sa vie o precitlivenosti na vankomycín, keďže existuje riziko skríženej precitlivenosti, vrátane fatálneho anafylaktického šoku.

Predchádzajúca anamnéza “syndrómu červeného človeka“ (*red man syndrome*) pri vankomycíne nie je kontraindikáciou pre použitie teikoplanínu.

Reakcie súvisiace s infúziou

V zriedkavých prípadoch (dokonca pri prvej dávke) sa pozoroval syndróm červeného človeka (ide o komplex príznakov ako je pruritus, urtikária, erytém, angioneurotický edém, tachykardia, hypotenzia, dyspnoe). Zastavenie alebo spomalenie infúzie môže viesť k ústupu týchto reakcií. Reakcie súvisiace s infúziou sa dajú obmedziť, ak sa denná dávka nepodáva formou bolusovej injekcie, ale formou infúzie počas 30 minút.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri použití teikoplanínu sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN, toxic epidermal necrolysis) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Pri použití teikoplanínu sa hlásila aj akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis) (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a symptómoch závažných kožných reakcií (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo léziami slizníc alebo pustulóznou vyrážkou, alebo akýkoľvek iný prejav kožnej hypersenzitivity) a majú byť dôsledne monitorovaní. Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce závažné kožné reakcie, liečba teikoplanínom sa má ukončiť a má sa zvažovať alternatívna liečba.

Spektrum antibakteriálneho účinku

Teikoplanín má obmedzené spektrum antibakteriálneho účinku (grampozitívne). Teikoplanín sa nemá použiť ako monoterapia niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén určený a nie je dokázaná jeho citlivosť na teikoplanín, alebo existuje silné podozrenie, že najpravdepodobnejší patogén (patogény) nie je vhodným cieľom na liečbu teikoplanínom.

Pri racionálnom používaní teikoplanínu sa má zvažovať spektrum antibakteriálneho účinku, bezpečnostný profil a vhodnosť použitia štandardnej antibakteriálnej liečby pri liečbe každého pacienta individuálne. Na základe tohto prístupu sa očakáva, že vo väčšine prípadov sa teikoplanín použije na liečbu ťažkých infekcií u pacientov, u ktorých sa štandardná antibakteriálna liečba považuje za nevyhovujúcu.

Trombocytopenia

Pri liečbe teikoplanínom bola zaznamenaná trombocytopenia (pozri časť 4.8). Počas liečby sa odporúča realizovať pravidelné hematologické vyšetrenia, vrátane kompletného krvného obrazu.

Nefrotoxická

U pacientov liečených teikoplanínom bola hlásená nefrotoxická a zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8). Je potrebné pozorne sledovať stav pacientov s renálnou insuficienciou, liečených režimom s vysokou počiatočnou dávkou teikoplanínu a tých, ktorým sa podáva teikoplanín súbežne alebo sekvenčne s liekmi, ktorých nefrotoxický potenciál je známy (napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín a cisplatina) a majú podstúpiť vyšetrenia sluchu (pozri nižšie „Ototoxická“). Keďže teikoplanín sa vylučuje prevažne obličkami, pacientom s poruchou funkcie obličiek treba upraviť dávky teikoplanínu (pozri časť 4.2).

Ototoxická

Rovnako ako pri liečbe inými glykopeptidmi, aj pri liečbe teikoplanínom sa zaznamenala ototoxická - hluchota a tinnitus (pozri časť 4.8). Stav pacientov, u ktorých sa počas liečby teikoplanínom vyvinú prejavy a príznaky poškodenia sluchu alebo porúch vnútorného ucha, musí byť starostlivo posúdený a sledovaný, a to obzvlášť u pacientov s dlhodobou liečbou a u pacientov s renálnou insuficienciou. Pacienti dostávajúci teikoplanín súbežne alebo sekvenčne s liekmi, so známym nefrotoxickým a/alebo neurotoxickým/ototoxickým potenciálom (napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová), musia byť pozorne sledovaní, pričom treba posúdiť prínos teikoplanínu, ak dochádza k zhoršeniu sluchu.

Osobitné preventívne opatrenia treba prijať pri podávaní teikoplanínu pacientom, ktorí potrebujú súbežnú liečbu ototoxickými a/alebo nefrotoxickými liekmi, pri ktorých sa odporúča realizovať pravidelné hematologické vyšetrenia a vyšetrenia funkcie pečene a obličiek.

Superinfekcie

Podobne ako užívanie iných antibiotík, aj užívanie teikoplanínu, obzvlášť dlhodobé, môže viesť k premnoženiu organizmov, ktoré nie sú citlivé na teikoplanín. Ak sa počas liečby objaví superinfekcia, treba prijať vhodné opatrenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakčné štúdie sa neuskutočnili.

Teikoplanín a roztoky aminoglykozidov sú inkompatibilné a nesmú sa miešať pri príprave injekcie. Sú však kompatibilné v dialyzačnom roztoku a môžu sa bez obmedzenia používať na liečbu peritonitídy súvisiacej s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD).

Teikoplanín je potrebné podávať opatrne pri súbežnom alebo sekvenčnom používaní iných potenciálne nefrotoxických a/alebo neurotoxických/ototoxických liekov, ako sú napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (pozri časť 4.4 „Nefrotoxická“ a „Ototoxická“). Synergická toxicita spôsobená kombináciou s teikoplanínom sa však nedokázala.

V klinických štúdiách sa teikoplanín podával mnohým pacientom, ktorí už užívali rôzne lieky, vrátane iných antibiotík, antihypertenzív, anestetík, liekov na srdce a antidiabetík, pričom sa nepotvrdili nežiaduce interakcie.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití teikoplanínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3): u potkanov sa pozoroval

zvýšený výskyt narodenia mŕtveho plodu a neonatálnej úmrtnosti. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Z týchto dôvodov sa nemá teikoplanín používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Nedá sa vylúčiť možné poškodenie vnútorného ucha a poškodenie obličiek plodu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či teikoplanín prechádza do ľudského materského mlieka. Informácie o vylučovaní teikoplanínu do mlieka zvierat nie sú k dispozícii. Pri rozhodovaní, či pokračovať (ukončiť) dojčenie alebo pokračovať (ukončiť) liečbu teikoplanínom, sa musí vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby teikoplanínom pre matku.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali zhoršenie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Targocid 400 má malý alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Teikoplanín môže spôsobiť závraty a bolesť hlavy, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pocítia tieto nežiaduce účinky, nesmú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s incidenciou vyššou ako pri placebe a viac ako u jedného pacienta. Nežiaduce účinky sú uvedené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			absces		superinfekcia (premnoženie necitlivých organizmov)
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, trombocytopénia, eozinofília			agranulocytóza, neutropénia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému		anafylaktická reakcia (anafylaxia) (pozri časť 4.4)			lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), anafylaktický šok (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému		závraty, bolesť hlavy			záchvaty

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota, strácanie sluchu (pozri časť 4.4), tinnitus, vestibulárne poruchy			
Poruchy ciev		flebitída			tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, vracanie, nauzea			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, erytém, pruritus		syndróm červeného človeka (napr. začervenanie hornej časti tela) (pozri časť 4.4).		toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantémová pustulóza, multiformný erytém, angioedém, exfoliatívna dermatitída, urtikária (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest		zvýšenie kreatinínu v krvi			zlyhanie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri nižšie popis vybraných nežiaducich reakcií)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť, horúčka				absces v mieste podania injekcie, zimnica (triaška)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie transamináz (prechodná abnormalita transamináz), zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi (prechodná abnormalita alkalickej fosfatázy)			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Na základe údajov z literatúry je odhadovaná miera nefrotoxicity u pacientov, ktorým sa podáva režim s nízkou počiatočnou dávkou v priemere 6 mg/kg dvakrát denne, s následnou udržiavacou dávkou v priemere 6 mg/kg jedenkrát denne, približne 2 %.

V observačnej postregistračnej štúdií bezpečnosti, do ktorej bolo zaradených 300 pacientov s priemerným vekom 63 rokov (liečených na infekcie kostí a kĺbov, endokarditídu alebo iné závažné infekcie), ktorým sa podával režim s vysokou počiatočnou dávkou 12 mg/kg dvakrát denne (medián 5 počiatočných dávok) s následnou udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná miera preukázanej nefrotoxicity počas prvých 10 dní 11 % (95 % CI = [7,4 %; 15,5 %]). Kumulatívna miera nefrotoxicity od začiatku liečby do 60 dní po poslednej dávke bola 20,6 % (95 % CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientov, ktorým sa podalo viac než 5 vysokých počiatočných dávok 12 mg/kg dvakrát denne, nasledovaných udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná od začiatku liečby do 60 dní po poslednom podaní kumulatívna miera nefrotoxicity 27 % (95 % CI = [20,7 %; 35,3 %]) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Boli hlásené prípady náhodného predávkovania pediatrických pacientov. V jednom prípade bola pozorovaná agitácia po intravenóznom podaní dávky 400 mg (95 mg/kg) dvadsaťdeväťdňovému novorodencovi.

Manažment liečby

Liečba predávkovania je symptomatická.

Teikoplanín sa nedá odstrániť hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou sa odstraňuje len pomaly.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antibakteriálne liečivá, glykopeptidové antibiotiká,
ATC kód: J01XA02

Mechanizmus účinku

Teikoplanín inhibuje rast citlivých organizmov narušením biosyntézy bunkovej steny v mieste, ktoré je odlišné od miesta pôsobenia betalaktámov. Syntéza peptidoglykánov sa blokuje špecifickou väzbou na zvyšky D-alanyl-D-alanínu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na teikoplanín je založená na týchto mechanizmoch:

- Zmena cieľovej štruktúry: táto forma rezistencie sa vyskytuje obzvlášť u *Enterococcus faecium*. Táto zmena je spôsobená nahradením koncovej skupiny D-alanín-D-alanín aminokyselinového bočného reťazca v prekurzore mureínu skupinou D-Ala-D-laktát, čo má za následok zníženie afinity na vankomycín. Enzýmy zodpovedné za rezistenciu sú novo syntetizovaná D-laktát-dehydrogenáza alebo ligáza.
- Znížená citlivosť alebo rezistencia stafylokokov na teikoplanín je založená na nadprodukcii mureínového prekurzoru, na ktorý sa teikoplanín viaže.

Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia medzi teikoplanínom a vankomycínom. Mnohé enterokoky rezistentné na vankomycín sú citlivé na teikoplanín (VanB fenotyp).

Hraničné hodnoty citlivosti

Nasledujúca tabuľka obsahuje hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC), podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST), verzia 10.0 z 1. januára 2020:

Mikroorganizmus	Citlivé	Rezistentné
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a,b}	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koaguláza negatívne stafylokoky ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
Skupina viridujúcich streptokokov ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l

a Hodnoty MIC pre glykopeptidy závisia od metódy zisťovania a majú sa stanoviť použitím bujónovej mikrodilučnej metódy (odkaz ISO 20776-1). Kmene *S. aureus*, s hraničnými hodnotami MIC pre vankomycín 2 mg/l, sú na hranici distribúcie MIC pre divoké typy a môže sa vyskytnúť oslabená klinická odpoveď.

b Necitlivé izoláty sú zriedkavé alebo ešte neboli zaznamenané. Identifikácia a výsledky testu antimikrobiálnej citlivosti akýchkoľvek takýchto izolátov sa musí potvrdiť a izolát sa musí zaslať do referenčného laboratória.

Farmakokinetické a farmakodynamické vzťahy

Antimikrobiálne účinky teikoplanínu závisia hlavne od dĺžky času, počas ktorej je hladina liečiva vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) patogénu.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť, preto je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, a to najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade sporného prínosu lieku pri niektorých typoch infekcie z dôvodu lokálnej prevalencie rezistencie, treba konzultovať špecialistu.

Zvyčajne citlivé druhy

Aeróbne grampozitívne baktérie

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (vrátane kmeňov rezistentných na meticilín)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Skupina C & G streptococci)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococci skupiny viridans^{a,b}

Anaeróbne grampozitívne baktérie

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Aeróbne grampozitívne baktérie

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Prirodzene rezistentné baktérie

Všetky gramnegatívne baktérie

Iné baktérie

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

- a V čase uverejnenia tabuliek neboli k dispozícii žiadne údaje. Základná literatúra, štandardné publikácie a odporúčania pre liečbu predpokladajú citlivosť.
- b Spoločný názov pre heterogénnu skupinu streptokokových druhov. Miera rezistencie sa môže líšiť podľa aktuálneho druhu streptokokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Teikoplanín sa podáva parenterálnou cestou (intravenózne alebo intramuskulárne). Po intramuskulárnom podaní je biologická dostupnosť teikoplanínu (v porovnaní s intravenóznym podaním) takmer úplná (90 %). Po intramuskulárnom podaní 200 mg, šesťkrát za deň, sa priemerná (SD, štandardná odchýlka) maximálna koncentrácia (C_{max}) blíži k 12,1 (0,9) mg/l a dosiahne sa 2 hodiny po podaní.

Po intravenóznom podaní počiatočnej dávky 6 mg/kg každých 12 hodín v 3 až 5 podaniach, sa maximálna koncentrácia (C_{max}) pohybuje v rozpätí od 60 do 70 mg/l a minimálna koncentrácia (C_{min}) je zvyčajne nad 10 mg/l. Po intravenóznom podaní počiatočnej dávky 12 mg/kg každých 12 hodín v troch podaniach, sú odhadované priemerné koncentrácie C_{max} približne 100 mg/l a priemerné koncentrácie C_{min} približne 20 mg/l.

Po podaní udržiavacej dávky 6 mg/kg jedenkrát denne sú koncentrácie C_{max} približne 70 mg/l a koncentrácie C_{min} približne 15 mg/l. Po podaní udržiavacej dávky 12 mg/kg jedenkrát denne sa koncentrácie C_{min} pohybujú v rozmedzí od 18 do 30 mg/l.

Pri perorálnom podaní sa teikoplanín neabsorbuje z gastrointestinálneho traktu. Pri perorálnom podaní jednorazovej dávky 250 až 500 mg zdravému človeku sa teikoplanín nedá detegovať v sére alebo v moči, objaví sa iba v stolici (približne 45 % podanej dávky) vo forme nezmeneného liečiva.

Distribúcia

Väzba na ľudské sérové proteíny sa pohybuje v rozmedzí od 87,6 do 90,8 % bez akejkoľvek zmeny v závislosti od koncentrácií teikoplanínu. Teikoplanín sa viaže hlavne na ľudský sérový albumín. Teikoplanín sa nedistribuuje v červených krvinkách. Distribučný objem v rovnovážnom stave kolíše od 0,7 do 1,4 l/kg. Najvyššie hodnoty v rovnovážnom stave sa pozorovali v najnovších štúdiách, v ktorých čas odberu vzoriek bol viac ako 8 dní. Teikoplanín sa distribuuje hlavne v pľúcach, myokarde a kostnom tkanive v pomere tkanivo/sérum vyššom ako 1. V tekutine pľuzgiera, synoviálnej tekutine a peritoneálnej tekutine bol pomer medzi tkanivom a sérom v rozmedzí od 0,5 do 1. Eliminácia teikoplanínu z peritoneálnej tekutiny prebieha rovnakou rýchlosťou ako zo séra. V pleurálnej tekutine a podkožnom tukovom tkanive sa pohybuje pomer tkanivo/sérum medzi 0,2 a 0,5. Teikoplanín preniká do cerebrospinálneho moku vo veľmi malej miere.

Biotransformácia

Teikoplanín v nezmernej forme tvorí hlavnú zložku zistenú v plazme a moči, čo poukazuje na jeho minimálnu metabolizáciu. Pravdepodobne hydroxyláciou sa tvoria dva metabolity, ktoré predstavujú 2 až 3 percentá podanej dávky.

Eliminácia

Nezmenený teikoplanín sa vylučuje hlavne močom (80 % v priebehu 16 dní), zatiaľ čo 2,7 % podanej dávky sa žľučou vylúči do stolice v priebehu 8 dní po podaní. Podľa najnovších štúdií, v ktorých je čas odberu vzoriek 8 až 35 dní, eliminačný polčas teikoplanínu sa pohybuje v rozmedzí 100 až 170 hodín. Teikoplanín má nízky celkový klírens v rozmedzí od 10 do 14 ml/h/kg a renálny klírens v rozmedzí od 8 do 12 ml/h/kg, čo ukazuje, že teikoplanín sa vylučuje prevažne renálnou cestou.

Linearita

Teikoplanín vykazuje lineárnu farmakokinetiku pri dávkach od 2 do 25 mg/kg.

Osobitné populácie

- *Porucha funkcie obličiek:*

Keďže teikoplanín sa vylučuje renálnou cestou, eliminácia teikoplanínu sa spomaľuje v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek. Celkový a renálny klírens teikoplanínu závisí od klírnsu kreatinínu.

- *Starší pacienti:*

U starších osôb je farmakokinetika teikoplanínu modifikovaná iba v prípade poruchy funkcie obličiek.

- *Pediatrická populácia*

V porovnaní s dospelou populáciou sa pozoroval vyšší celkový klírens (15,8 ml/h/kg u novorodencov; 14,8 ml/h/kg u detí s vekovým priemerom 8 rokov) a kratší eliminačný polčas (40 hodín u novorodencov, 58 hodín u osemročných detí).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom parenterálnom podávaní potkanom a psom sa pozorovali reverzibilné a od dávky závislé účinky na obličky. Štúdie zamerané na zistenie potenciálu vyvolať ototoxicitu u morčiat ukazujú, že môže dôjsť k ľahkému poškodeniu kochleárnej a vestibulárnej funkcie bez morfológického poškodenia.

Subkutánne podávanie dávok teikoplanínu až do 40 mg/kg/deň nemalo účinok na fertilitu samcov a samíc potkanov. V štúdiách embryofetálneho vývoja sa nepozorovali žiadne malformácie po subkutánnom podávaní dávok až 200 mg/kg/deň u potkanov a intramuskulárnom podávaní dávok až 15 mg/kg/deň u králikov. U potkanov bol však zvýšený výskyt prípadov narodenia mŕtveho plodu pri dávkach 100 mg/kg/deň a vyšších a prípady úmrtnosti novonarodených potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň. Tento účinok nebol hlásený pri dávkach 50 mg/kg/deň. Perinatálne a postnatálne štúdie u potkanov nepreukázali žiadne účinky na fertilitu generácie F1, alebo na prežitie a vývoj generácie F2, po subkutánnom podávaní až 40 mg/kg/deň.

Teikoplanín nepreukázal žiadny potenciál vyvolávať antigenicitu (u myší, morských prasiat alebo u králikov), genotoxicitu ani lokálnu dráždivosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný/infúzny roztok alebo perorálny roztok
chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Teikoplanín a aminoglykozidy sú inkompatibilné, keď sa miešajú priamo, a nesmú sa miešať pred podaním injekcie.

Ak sa teikoplanín podáva v rámci kombinovanej liečby súbežne s inými antibiotikami, lieky sa musia podávať oddelene.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedených v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku v pôvodnom balení:
3 roky

Čas použiteľnosti rekonštituovaného roztoku:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pripraveného na použitie podľa odporúčani je 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ. Roztok sa však nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

Čas použiteľnosti zriedeného lieku:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pripraveného podľa odporúčani je 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ. Roztok sa však nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote do 2 do 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/zriedenie neuskutočnila/o v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok v pôvodnom balení:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii/zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárne balenie:

Lyofilizovaný liek je balený v:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s použiteľným objemom 22 ml na 400 mg, uzatvorená zátkou z bromobutylovej gummy a hliníkovým uzáverom so zeleným plastovým odnímateľným (flip-off) viečkom.

Voda na injekcie je balená v ampulke z bezfarebného skla typu I.

Veľkosť balenia:

- 1 injekčná liekovka s práškom a 1 ampulka s rozpúšťadlom
- 5 x injekčná liekovka s práškom a 5 x ampulka s rozpúšťadlom
- 10 x injekčná liekovka s práškom a 10 x ampulka s rozpúšťadlom
- 25 x injekčná liekovka s práškom a 25 x ampulka s rozpúšťadlom

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Príprava rekonštituovaného roztoku:

- Pomaly aplikujte celý obsah ampulky s rozpúšťadlom do injekčnej liekovky s práškom.
- Opatrne gúľajte injekčnú liekovku medzi dlaňami, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Ak sa roztok spení, nechajte ho stáť približne 15 minút. Môže sa použiť iba číry roztok. Farba roztoku sa môže meniť od žltkastej po tmavožltú.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 400 mg v 3,0 ml.

Nominálny obsah teikoplanínu v injekčnej liekovke	400 mg
Objem injekčnej liekovky s práškom	22 ml
Objem odobrateľný z ampulky s rozpúšťadlom na rekonštitúciu	3,14 ml
Objem obsahujúci nominálnu dávku teikoplanínu (odobraný 5-mililitrovou striekačkou a ihlou 23 G)	3,0 ml

Rekonštituovaný roztok sa môže injikovať priamo alebo sa môže ďalej zriediť, alebo sa môže podávať perorálne.

Príprava zriedeného roztoku pred podaním infúzie:

Targocid 400 sa môže podávať v týchto roztokoch na infúziu:

- 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného
- Ringerov roztok
- Ringerov roztok s laktátom
- 5% roztok glukózy
- 10% roztok glukózy
- 0,18% roztok chloridu sodného a 4% roztok glukózy
- 0,45% roztok chloridu sodného a 5% roztok glukózy
- roztok na peritoneálnu dialýzu obsahujúci 1,36% alebo 3,86% roztok glukózy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0340/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023