

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Teicoplanin DEMO 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Teicoplanin DEMO 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg teikoplaninu, což odpovídá nejméně 200 000 IU.

Po rekonstituci roztok obsahuje 200 mg teikoplaninu ve 3 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg teikoplaninu, což odpovídá nejméně 400 000 IU.

Po rekonstituci roztok obsahuje 400 mg teikoplaninu ve 3 ml.

Pomocná(é) látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Prášek: bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo: čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teicoplanin DEMO je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od narození k parenterální léčbě následujících 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);
- bakteriémie, která se vyskytuje ve spojitosti s některou z výše uvedených indikací.

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

Pokud je to vhodné, má být teikoplanin 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 mají být upraveny 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 sérové koncentrace:

- U většiny grampozitivních infekcí mají být nejnižší koncentrace teikoplaninu alespoň 10 mg/l při stanovení metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) nebo nejméně 15 mg/l při stanovení metodou fluorescenční polarizační imunoanalýzy (FPIA).
- U endokarditidy a ostatních závažných infekcí mají být nejnižší koncentrace teikoplaninu 15-30 mg/l při stanovení metodou HPLC nebo 30–40 mg/l při použití metody FPIA.

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

Dospělí a starší pacienti s normální funkcí ledvin

Indikace	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

Dávka má být přizpůsobena tělesné hmotnosti pacienta.

Trvání léčby

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

Kombinovaná léčba

Teikoplanin má omezené spektrum antibakteriální aktivity (grampozitivní bakterie). Není vhodné používat jej jako jediný přípravek pro léčbu některých typů 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 podávaných 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 sérové koncentrace na úrovni alespoň 10 mg/l při měření metodou HPLC nebo alespoň 15 mg/l při měření metodou FPIA.

Po čtvrtém dnu léčby:

- Při lehké a středně těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min): udržovací dávka je snížena na polovinu, podává se buď jedna dávka obden, nebo poloviční dávka jednou denně.
- Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) a u pacientů na hemodialýze: udržovací dávka je třetinová oproti obvyklé dávce, 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 ve vaku dialyzačního roztoku, ve druhém týdnu 20 mg/l do různých vaků a ve třetím týdnu 20 mg/l pouze ve 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 3krát.

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 až 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 6.1.

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), někdy i fatální. Pokud dojde k alergické reakci na teikoplanin, je nutné léčbu ihned ukončit a mají být učiněna odpovídající opatření.

Teikoplanin musí být podáván s opatrností u pacientů se známou hypersenzitivitou na vankomycin, protože může dojít ke zkříženým hypersenzitivním reakcím včetně fatálního anafylaktického šoku.

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

Reakce spojené s infuzí

Ve vzácných případech (dokonce po první dávce) byl pozorován syndrom červeného muže (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 infuzí po dobu 30 minut.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Při použití teikoplaninu byly hlášeny život ohrožující nebo dokonce fatální kožní reakce jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se objeví příznaky nebo známky SJS nebo TEN (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi), 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 typů 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.

Při účelném používání teikoplaninu je třeba zohlednit spektrum bakteriální aktivity, bezpečnostní profil a vhodnost standardní antibakteriální léčby pro konkrétního pacienta. Na tomto základě se očekává, že ve většině případů bude teikoplanin používán k léčbě závažných infekcí u pacientů, u nichž je standardní antibakteriální aktivita 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.

Nefrotoxicita

U pacientů léčených teikoplaninem byla hlášena nefrotoxicita a selhání ledvin (viz bod 4.8). Pacienti s renální insuficiencí, kteří byli léčeni vysokými nasycovacími dávkami teikoplaninu, a pacienti, kteří dostávají teikoplanin v kombinaci nebo následně s 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"). Vzhledem k tomu, že je teikoplanin vylučován převážně ledvinami, musí být dávka teikoplaninu upravena u pacientů s poruchou 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 nebo příznaky poruchy sluchu nebo onemocnění vnitřního ucha, mají být pečlivě vyšetřeni a monitorováni, zejména pokud je léčba dlouhodobá nebo v případě poruchy funkce ledvin. Pacienty léčené teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě s jinými léčivými přípravky se známým nefrotoxickým a/nebo neurotoxickým/ototoxickým potenciálem (např. aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová) je třeba pečlivě monitorovat a v případě zhoršení sluchu zhodnotit přínos léčby teikoplaninem.

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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, což znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Teikoplanin a roztoky aminoglykosidů jsou inkompatibilní 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 nebo následně jinými léčivými přípravky se známým nefrotoxickým a/nebo neurotoxickým/ototoxickým potenciálem. Jedná se o léčivé přípravky, jako jsou např. aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (viz bod 4.4 "Nefrotoxikita" a "Ototoxicita"). Není však důkaz o synergické toxicitě těchto přípravků s teikoplaninem.

V klinických studiích byl teikoplanin podáván mnoha pacientům, kteří již dostávali různé léky, včetně jiných antibiotik, antihypertenziv, anestetik, kardiak a antidiabetik, aniž by byly prokázány nežádoucí interakce.

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 nebo 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

Přípravek Teicoplanin DEMO má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Teikoplanin může způsobit závratě a bolesti hlavy. Může tak být ovlivněna schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se projeví tyto nežádoucí účinky, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V následující 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 ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$); 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 ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$)	Velmi vzácné ($<1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Absces		Superinfekce (přerůstání necitlivých organismů)
Poruchy krve a lymfatického systému		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 tkáně	Vyrážka, erytém, pruritus		Syndrom červeného muže (např. zčervenání v horní části těla) (viz bod 4.4)		Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, 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 hladin aminotransferáz), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (přechodná abnormalita hladiny 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 poregistrační studii bezpečnosti, do které bylo zařazeno 300 pacientů s průměrným věkem 63 let (léčených pro infekci 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 dnů. Kumulativní míra nefrotoxicity od zahájení léčby do 60 dnů po poslední dávce byla 20,6 % (95% CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientů, kterým bylo podáno více než 5 vysokých nasycovacích dávek 12 mg/kg dvakrát denně, po nichž následovala udržovací dávka 12 mg/kg jednou denně, byla pozorovaná 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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: Jiná antibakteriální léčiva, 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 na D-alanyl-D-alaninových zbytků.

Mechanismus rezistence

Rezistence na teikoplanin může být založena na následujících mechanismech:

- Modifikovaná cílová struktura: tato forma rezistence se objevila především u bakterie *Enterococcus faecium*. Modifikace je založena na záměně terminálního D-alanin-D-alaninu v aminokyselinovém řetězci prekursoru mureinu za D-Ala-D-laktát, což snižuje afinitu k vankomycinu. Odpovídající enzymy jsou nově syntetizovány D-laktátdehydrogenázou nebo ligázou.
- Snížená senzitivita nebo rezistence stafylokoků na teikoplanin je založena na nadprodukci prekursorů mureinu, na něž se váže teikoplanin.

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

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) teikoplaninu
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

Antimikrobiální aktivita teikoplaninu závisí především na době, po kterou je koncentrace 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.

Běžně citlivé mikroorganismy

Aerobní grampozitivní bakterie

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (včetně kmenů rezistentních na meticilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Streptokoky skupiny C a G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes
Viridující streptokoky^{a b}
Anaerobní grampozitivní bakterie
Clostridium difficile^a
Peptostreptococcus spp.^a

Mikroorganismy s potenciálně problematickou získanou rezistencí**Aerobní grampozitivní bakterie**

Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Inherentně rezistentní bakterie

Všechny gramnegativní bakterie

Jiné bakterie

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

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

^b Společný termín pro heterogenní skupinu streptokoků. Míra rezistence se může lišit v závislosti na konkrétním 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 průměrná hodnota (SD) maximální koncentrace teikoplaninu (C_{\max}) 12,1 (0,9) mg/l a dochází k ní 2 hodiny po podání.

Po nasycovací dávce 6 mg/kg podávané intravenózně každých 12 hodin při 3 až 5 aplikacích se hodnoty C_{\max} pohybují v rozmezí 60 až 70 mg/l a C_{\min} jsou obvykle vyšší než 10 mg/l. Po intravenózní nasycovací dávce 12 mg/kg podávané každých 12 hodin při 3 aplikacích jsou odhadované průměrné hodnoty C_{\max} a C_{\min} kolem 100 mg/l, resp. 20 mg/l.

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

Při perorálním podání teikoplaninu nedochází k 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 především na lidský sérový albumin. Teikoplanin 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 dní.

Teikoplanin je distribuován především 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 v rozmezí 0,5 až 1.

K eliminaci teikoplaninu z peritoneální tekutiny dochází stejnou rychlostí 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 svědčí o jeho minimálním metabolismu. Dva metabolity se tvoří pravděpodobně hydroxylací a představují 2 až 3 % podané dávky.

Eliminace

Nezměněný teikoplanin se vylučuje převážně 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 v nejnovějších studiích pohybuje v rozmezí mezi 100 až 170 hodinami, 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 teikoplaninu převážně renálními mechanismy.

Linearita

Teikoplanin vykazoval lineární farmakokinetiku v dávkovém rozmezí 2 až 25 mg/kg.

Zvláštní populace

- *Porucha funkce ledvin:*

Vzhledem k tomu, že teikoplanin je vylučován renální cestou, jeho vylučování klesá spolu se stupněm poruchy funkce ledvin. 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 způsobit ototoxicitu 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 nevykazoval žádný antigenní potenciál (u myši, morčat nebo králíků), genotoxicitu nebo lokální dráždivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro injekční/infuzní roztok:

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Je-li je 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 a rozpouštědla pro injekční/infuzní roztok:

3 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku:

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

Doba použitelnosti rekonstituovaného a dále naředěného roztoku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku před použitím, připraveného podle doporučení, byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a na dalších 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po dalším naředění na konečnou koncentraci mezi 4 mg/ml a 20 mg/ml.

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, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek a rozpouštědlo v balení určené k prodeji:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primární balení:

Přípravek Teicoplanin DEMO 200 mg je balen do injekčních lahviček z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 10 ml, uzavřených brombutylovou pryžovou zátkou (typ I) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím plastovým krytem.

Přípravek Teicoplanin DEMO 400 mg je balen do injekčních lahviček z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 22 ml, uzavřených brombutylovou pryžovou zátkou (typ I) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím plastovým krytem.

Voda pro injekci (rozpouštědlo) je dodávána v ampulce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu > 5 ml nebo v polypropylenových ampulkách s otočným víčkem o využitelném objemu ≥ 3 ml.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička \times 200 mg + 1 ampulka \times 3 ml rozpouštědla

10 injekčních lahviček \times 200 mg + 10 ampulek \times 3 ml rozpouštědla

1 injekční lahvička \times 400 mg + 1 ampulka \times 3 ml rozpouštědla

10 injekčních lahviček \times 400 mg + 10 ampulek \times 3 ml rozpouštědla

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

Rekonstituce/naředění se provádí za aseptických podmínek.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Roztok se má použít pouze tehdy, je-li čirý a bez částic.

Příprava rekonstituovaného roztoku:

- Pomalu injikujte 3,0 ml dodaného rozpouštědla do injekční lahvičky s práškem.
- Jemně převalujte injekční lahvičku mezi dlaněmi, dokud se prášek zcela nerozpustí. Je-li je roztok napěněný, ponechte jej asi 15 minut stát. Smí být použity pouze čiré nažloutlé roztoky.

Nominální obsah teikoplaninu v injekční lahvičce	200 mg	400 mg
Objem injekční lahvičky s práškem	10 ml	22 ml
Objem rozpouštědla, který lze odebrat z ampulky s rozpouštědlem pro rekonstituci	3 ml	3 ml
Objem obsahující nominální dávku teikoplaninu (natažený do 5 ml stříkačky jehlou o velikosti 23 G)	3,0 ml	3,0 ml

pH: 7,2 – 7,8

Osmolalita: 264 – 275 mosm/kg (pro 200 mg) a 285 – 305 mosm/kg (pro 400 mg).

Proto jsou rekonstituované roztoky izotonické a před podáním nevyžadují další ředění.

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

Příprava naředěného roztoku před infuzí:

Přípravky Teicoplanin DEMO 200 mg a 400 mg smí být podávány v následujících infuzních roztocích v konečné koncentraci v rozmezí 4 mg/ml až 20 mg/ml:

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY, 21st Km National Road Athens–Lamia, 14568 Krioneri, Attiki, Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Teicoplanin DEMO 200 mg: 15/681/24-C

Teicoplanin DEMO 400 mg: 15/682/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 11. 2025