

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teicoplanin Ethypharm 400 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 400 mg Teicoplanin, entsprechend mindestens 400.000 I.E.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium: 4,43 mg pro Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen.

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: weißes oder weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Teicoplanin Ethypharm ist bei Erwachsenen und Kindern ab der Geburt indiziert zur parenteralen Behandlung von folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- Knochen- und Gelenkinfektionen,
- nosokomiale Pneumonien,
- ambulant erworbene Pneumonien,
- komplizierte Harnwegsinfektionen,
- infektiöse Endokarditis,
- Peritonitis, assoziiert mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD),
- Bakteriämie, die im Rahmen einer der oben aufgelisteten Indikationen auftritt.

Teicoplanin Ethypharm ist auch angezeigt zur oralen Anwendung als Alternativbehandlung von durch Infektion mit *Clostridioides difficile* verursachter Diarrhö und Kolitis.

Teicoplanin sollte falls erforderlich in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln eingesetzt werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung und Dauer der Anwendung sollten individuell angepasst werden unter Beachtung von Art und Schwere der Infektion sowie des Ansprechens des Patienten auf die Therapie und von Patientenfaktoren wie Alter und Nierenfunktion.

Bestimmung der Serumkonzentration

Zur Optimierung der Behandlung sollten während der Einstellung der Dosis die Teicoplanin-Serumkonzentrationen überwacht werden, um sicher zu stellen, dass Mindesttalspiegel erreicht werden:

- Bei den meisten Infektionen durch Gram-positive Bakterien sollten die Talspiegel mindestens 10 mg/l betragen, wenn sie mittels Hockdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt werden, oder mindestens 15 mg/l, wenn sie mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA) bestimmt werden.
- Bei Endokarditis und anderen schweren Infektionen sollten die Teicoplanin-Talspiegel 15 bis 30 mg/l betragen, wenn sie mittels HPLC bestimmt werden, oder 30 bis 40 mg/l, wenn sie mittels FPIA bestimmt werden.

Während der weiteren Behandlung (Erhaltungsphase) sollte das Monitoring mindestens einmal pro Woche fortgeführt werden, um sicher zu stellen, dass die Konzentrationen stabil sind.

Erwachsene und ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion

Indikation	Therapieeinleitung		Erhaltungsphase	
	Startdosis	Ziel-Serumtalspiegel an Tag 3 bis 5	Erhaltungsdosis	Ziel-Serumtalspiegel in der Erhaltungsphase
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen Pneumonie Komplizierte Harnwegsinfektionen	6 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 3 intravenöse oder intramuskuläre Anwendungen	> 15 mg/l ¹	6 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 15 mg/l einmal wöchentlich ¹
Knochen- und Gelenkinfektionen	12 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 3 bis 5 intravenöse Anwendungen	> 20 mg/l ¹	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 20 mg/l ¹
Infektiöse Endokarditis	12 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 3 bis 5 intravenöse Anwendungen	30 bis 40 mg/l ¹	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 30 mg/l ¹

¹ Bestimmt mittels FPIA.

Unabhängig vom Gewicht des Patienten muss die Dosis anhand des Körpergewichts des Patienten angepasst werden.

Anwendungsdauer

Die Dauer der Behandlung wird abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten festgelegt. Bei infektiöser Endokarditis ist im Allgemeinen eine Mindestbehandlung über 21 Tage erforderlich. Die Dauer der Behandlung sollte einen Zeitraum von 4 Monaten nicht überschreiten.

Kombinationstherapie

Teicoplanin hat ein begrenztes antibakterielles Wirkspektrum (Gram-positiv). Es ist als Monotherapie nicht geeignet zur Behandlung einiger Infektionstypen, es sei denn die Empfindlichkeit des Erregers ist nachgewiesen oder es besteht der begründete Verdacht, dass der oder die am wahrscheinlichsten vorliegenden Erreger empfindlich gegenüber Teicoplanin sind.

Mit *Clostridioides difficile*-Infektionen assoziierte Diarrhö und Kolitis

Empfohlen wird die Einnahme (oral) von zweimal täglich 100 bis 200 mg Teicoplanin für 7 bis 14 Tage.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist (siehe unten).

Erwachsene und ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bis zum 4. Behandlungstag ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, dann sollte die Dosis so angepasst werden, dass die Talspiegel bei mindestens 10 mg/l, wenn sie mittels HPLC bestimmt werden, oder mindestens 15 mg/l, wenn sie mittels FPIA bestimmt werden, liegen.

Nach dem vierten Tag:

- Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min): Die Erhaltungsdosis sollte halbiert werden, entweder durch Gabe der Dosis jeden zweiten Tag oder durch einmal tägliche Gabe der halben Dosis.
- Bei starker Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min) und bei Hämodialysepatienten: Die Erhaltungsdosis sollte ein Drittel der Normaldosis betragen, entweder durch Gabe der Dosis jeden dritten Tag oder durch einmal tägliche Gabe von einem Drittel der Dosis.

Teicoplanin wird nicht durch Hämodialyse eliminiert.

Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)

Nach einer initialen intravenösen Einzeldosis von 6 mg/kg Körpergewicht werden in der ersten Woche 20 mg/l im Beutel mit der Dialyseflüssigkeit gegeben, dann 20 mg/l in jedem zweiten Beutel in der zweiten Woche und in der dritten Woche 20 mg/l mit dem nächtlichen Beutel.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder über 12 Jahre gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene.

Neugeborene und Säuglinge bis zu einem Alter von 2 Monaten

Initialdosis

Am ersten Tag werden einmal 16 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion gegeben.

Erhaltungsdosis

Einmal tägliche intravenöse Infusion von 8 mg/kg Körpergewicht.

Kinder von 2 Monaten bis 12 Jahre

Initialdosis

Eine intravenöse Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht wird alle 12 Stunden gegeben insgesamt über 3 Gaben.

Erhaltungsdosis

Intravenöse Gabe von 6 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal täglich.

Art der Anwendung

Teicoplanin kann sowohl intravenös als auch intramuskulär gegeben werden.

Die intravenöse Anwendung kann als Injektion über 3 bis 5 Minuten oder als Infusion über 30 Minuten erfolgen.

Bei Neugeborenen erfolgt die Anwendung ausschließlich als intravenöse Infusion.
Bei mit Clostridioides-difficile-Infektion assoziierter Diarrhö und Kolitis erfolgt die Anwendung oral.

Für die Anleitung zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Teicoplanin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teicoplanin sollte nicht intraventrikulär angewendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere, lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen, manchmal mit tödlichem Ausgang, wurden unter Teicoplanin beschrieben (z. B. anaphylaktischer Schock). Wenn eine allergische Reaktion auftritt, muss die Behandlung mit Teicoplanin sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Vancomycin sollte Teicoplanin mit Vorsicht angewendet werden, da eine allergische Kreuzreaktion, einschließlich eines tödlichen anaphylaktischen Schocks, nicht auszuschließen ist.

Das Auftreten eines „Red-Man-Syndroms“ (siehe unten) unter Vancomycin stellt jedoch keine Kontraindikation für Teicoplanin dar.

Infusionsbedingte Reaktionen

In seltenen Fällen wurde (auch schon bei Erstanwendung) ein „Red-Man-Syndrom“ (Symptomenkomplex mit Pruritus, Urtikaria, Hautrötungen, Angioödem, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe) beobachtet.

Der Abbruch der Anwendung oder die Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit kann zur Beendigung dieser Reaktionen führen. Infusionsbedingte Reaktionen können gemindert werden, wenn die Tagesdosis nicht als Bolus, sondern als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben wird.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Schwere Nebenwirkungen der Haut (*severe cutaneous adverse reactions* [SCAR]) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) sowie Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS]), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden unter der Anwendung von Teicoplanin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Akute generalisierte exanthematische Pustulose (*acute generalized exanthematous pustulosis* [AGEP]) wurde ebenfalls unter der Anwendung von Teicoplanin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen (z. B. progressive Hautrötungen, häufig mit Blasenbildung und Schleimhautschädigungen oder pustulösem Ausschlag oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit der Haut) hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf schwere Hautreaktionen hindeuten, muss Teicoplanin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Antibakterielles Wirkspektrum

Teicoplanin hat ein begrenztes antibakterielles Wirkspektrum (Gram-positive Erreger). Es ist zur Behandlung einiger Infektionstypen nicht als Monotherapie geeignet, es sei denn die Empfindlichkeit des Erregers ist nachgewiesen oder es besteht der begründete Verdacht, dass der oder die am wahrscheinlichsten vorliegenden Erreger empfindlich gegenüber Teicoplanin sind.

Für eine rationale Antibiotika-Therapie mit Teicoplanin sollten das antibakterielle Wirkspektrum, das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs und die Eignung der antibiotischen Standardtherapie für den einzelnen Patienten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Auf dieser Basis sollte Teicoplanin vorwiegend bei schweren Infektionen eingesetzt werden, bei denen die antibiotische Standardtherapie als ungeeignet eingestuft wird.

Thrombozytopenie

Unter der Anwendung von Teicoplanin wurde über Thrombozytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen hämatologische Untersuchungen einschließlich eines großen Blutbilds erfolgen.

Nierentoxizität

Bei Patienten, die Teicoplanin erhielten, wurde über Nephrotoxizität und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, Patienten, die das Teicoplanin-Therapieschema mit hoher Initial-/Startdosis erhalten, und Patienten, die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin und Cisplatin) erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden und Hörtests durchführen lassen Hörtests sollten durchgeführt werden (siehe Abschnitt „Ototoxizität“ unten).

Da Teicoplanin vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ototoxizität

Wie bei anderen Glykopeptiden wurde bei mit Teicoplanin behandelten Patienten über Ototoxizität (Taubheit, Tinnitus) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen während der Behandlung mit Teicoplanin Anzeichen und Symptome einer Beeinträchtigung des Hörvermögens oder einer Innenohrerkrankung auftreten, sollten sorgfältig bewertet und überwacht werden, insbesondere bei längerer Behandlungsdauer und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Patienten die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem und/oder neuro-/ototoxischem Potenzial (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure) erhalten, sollten sorgfältig überwacht und der Nutzen von Teicoplanin bewertet werden, wenn das Hörvermögen abnimmt.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Teicoplanin zusammen mit anderen ototoxischen und/oder neurotoxischen Arzneimitteln erhalten, für die regelmäßige Blutuntersuchungen sowie Leber- und Nierenfunktionstests empfohlen werden.

Superinfektion

Wie bei anderen Antibiotika kann insbesondere die längere Anwendung von Teicoplanin zur Vermehrung von nicht empfindlichen Mikroorganismen führen. Falls eine Folgeinfektion auftritt, ist diese entsprechend zu behandeln.

Sonstige Bestandteile:

Dieses Medikament enthält weniger als 23 mg (1mmol) Natrium pro Durchstechflasche, so dass es als natriumfrei gilt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Teicoplanin- und Aminoglykosidlösungen sind inkompatibel und dürfen für die Anwendung als Injektionslösung nicht miteinander gemischt werden. Sie sind aber kompatibel in Dialyseflüssigkeiten und können bei der Behandlung von CAPD-bedingter Peritonitis uneingeschränkt eingesetzt werden.

Nur mit Vorsicht sollte Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem und/oder neuro-/ototoxischem Potenzial gegeben werden. Zu diesen Arzneimitteln zählen z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure (siehe Abschnitt 4.4 „Nephrotoxizität“ und „Ototoxizität“). Ein synergistischer toxischer Effekt der Kombination mit Teicoplanin konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

In klinischen Studien wurde Teicoplanin vielen Patienten gegeben, die bereits verschiedene andere Arzneimittel erhielten, darunter waren Antibiotika, Antihypertensiva, Anästhetika, Mittel gegen Herzerkrankungen und Antidiabetika, ohne dass Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teicoplanin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3): bei Ratten kam es vermehrt zu Totgeburten und neonataler Mortalität. Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Deshalb sollte Teicoplanin während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ein potenzielles Risiko für Schädigungen des Innenohrs und der Nieren des Fötus kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teicoplanin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren ist der Übergang von Teicoplanin in die Muttermilch nicht untersucht. Die Entscheidung, abzustillen oder die Therapie mit Teicoplanin abubrechen, sollte einerseits den Wert der Muttermilch für den Säugling, andererseits den Nutzen von Teicoplanin für die Mutter berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teicoplanin Ethypharm hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Teicoplanin kann Schwindel/Benommenheit und Kopfschmerzen verursachen. Dadurch kann die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Patienten mit entsprechenden Nebenwirkungen sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle werden alle Nebenwirkungen gelistet, die häufiger als bei Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind; folgende Konvention wird verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Abszess		Superinfektion (übermäßige Vermehrung nicht empfindlicher Mikroorganismen)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsys-tems		Leukopenie, Thrombozytop enie, Eosinophilie			Agranulozytose, Neutropenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immun-systems		Anaphylaktisc he Reaktionen (Anaphylaxie, siehe Abschnitt 4.4)			Arzneimittelreaktio n mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensys-tems		Schwindel/Ben om-menheit, Kopfschmerz			Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit, Hörverlust (siehe Abschnitt 4.4), Tinnitus, vestibuläre Störung			
Gefäßerkran- kungen		Phlebitis			Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des		Bronchospasm			

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$, <1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Brustraums und Mediastinums					
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Exanthem , Erythem (Rötung), Juckreiz		Rötung des Oberkörpers („Red-Man- Syn-drom“, siehe Abschnitt 4.4)		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson- Syndrom; Erythema multiforme, Angioödem, exfoliative Dermatitis, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhter Serumkreatinin wert			Niereninsuffizienz (einschl. akuten Nierenversagens) (siehe unten Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“) *
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Schmerze n, Fieber				Abszess an der Injektionsstelle, Schüttelfrost (Rigor)
Untersuchungen		Erhöhte Transaminase werte (vorübergehen d anomale Transaminasen werte),Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum (vorübergehen d anomale			

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$, <1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Serumwerte der alkalischen Phosphatase)			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Basierend auf Literaturberichten, liegt die geschätzte Nephrotoxizitätsrate bei Patienten, die das Therapieschema mit niedriger Initialdosis von durchschnittlich 6 mg/kg zweimal täglich erhalten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von durchschnittlich 6 mg/kg einmal täglich, bei etwa 2 %.

In einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung auf der Grundlage von Beobachtungen (*Post-Authorisation Safety Study*), die 300 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Behandlung von Knochen- und Gelenkinfektionen, Endokarditis oder anderen schweren Infektionen) einschloss, die das Therapieschema mit hoher Initialdosis von 12 mg/kg zweimal täglich (5 Initialdosen im Median) erhielten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 12 mg/kg einmal täglich, betrug die beobachtete Rate einer bestätigten Nephrotoxizität 11,0 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] = [7,4 %; 15,5 %]) über die ersten 10 Tage. Die kumulative Rate einer Nephrotoxizität von Behandlungsbeginn bis 60 Tage nach der letzten Dosis betrug 20,6 % (95 %-KI = [16,0 %; 25,8 %]). Bei Patienten, die mehr als 5 hohe Initialdosen von 12 mg/kg zweimal täglich erhielten, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 12 mg/kg einmal täglich, betrug die beobachtete kumulative Rate einer Nephrotoxizität von Behandlungsbeginn bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung 27 % (95 %-KI = [20,7 %; 35,3 %]) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wurden Fälle von versehentlicher, exzessiver Überdosierung bei Kindern berichtet. In einem Fall kam es zu Erregtheit bei einem 29 Tage alten Neugeborenen nach intravenöser Anwendung von 400 mg (95 mg/kg).

Maßnahmen

Zur Therapie einer Überdosierung empfehlen sich allgemeine symptomatische Maßnahmen. Teicoplanin ist durch Hämodialyse nicht und durch Peritonealdialyse nur langsam entfernbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA02.

Wirkungsweise

Teicoplanin hemmt das Wachstum von empfindlichen Organismen durch Beeinflussung der Zellwandsynthese an einer Angriffsstelle, die sich von jener der Betalaktame unterscheidet. Die Peptidoglycan-Synthese wird durch spezifische Bindung an D-Alanyl-D-Alanin-Reste blockiert.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Teicoplanin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstruktur: Diese Form der Resistenz ist in den letzten Jahren insbesondere bei der Spezies *Enterococcus faecium* aufgetreten. Die Veränderung beruht auf dem Austausch der endständigen D-Alanin-D-Alanin-Funktion der Aminosäureseitenkette einer Mureinvorstufe durch D-Ala-D-Lactat, sodass die Affinität zum Vancomycin stark vermindert ist. Die hierfür verantwortlichen Enzyme sind eine neu gebildete D-Lactat-Dehydrogenase bzw. Ligase.
- Die verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz bei Staphylokokken gegenüber Teicoplanin beruht auf der Überproduktion von Vorstufen des Mureins, an die Teicoplanin gebunden wird.

Eine partielle Kreuzresistenz besteht mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin. Einige Vancomycin-resistente Enterokokken sind Teicoplanin-empfindlich (VanB-Phänotyp).

Grenzwertbestimmung für die Empfindlichkeit

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Teicoplanin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren und lokale Informationen über die Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Falls erforderlich sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden, insbesondere wenn aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Teicoplanin bei zumindest einigen Infektionstypen infrage gestellt ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* *a*

(Streptokokken der Gruppen C und G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe^{a,b}

Anaerobe Gram-positive Bakterien

Clostridioides difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Von Natur aus resistente Spezies

Alle Gram-negativen Bakterien

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

a Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

b Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Teicoplanin wird parenteral (intravenös oder intramuskulär) verabreicht. Nach intramuskulärer Gabe ist die Bioverfügbarkeit (verglichen mit der intravenösen Gabe) nahezu vollständig (90 %). Nach intramuskulärer Gabe von 200 mg an 6 Tagen liegt die mittlere (SD) maximale Teicoplanin-Serumkonzentration (C_{\max}) bei 12,1 (0,9) mg/l und wird 2 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Bei einer intravenösen Initialdosis von 6 mg/kg alle 12 Stunden liegen die C_{\max} -Werte nach 3 bis 5 Anwendungen bei 60 bis 70 mg/l und die minimalen Serumkonzentrationen (C_{trough}) üblicherweise bei > 10 mg/l. Nach einer intravenösen Initialdosis von 12 mg/kg alle 12 Stunden liegen die mittleren C_{\max} - und C_{trough} -Werte nach 3 Anwendungen bei 100 bzw. 20 mg/l.

Nach Gabe einer einmal täglichen Erhaltungsdosis von 6 mg/kg betragen die C_{\max} - und C_{trough} -Werte ungefähr 70 mg/l bzw. 15 mg/l. Nach einer einmal täglichen Erhaltungsdosis von 12 mg/kg schwanken die C_{trough} -Werte zwischen 18 und 30 mg/l.

Bei oraler Gabe wird Teicoplanin nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Anwendung einer einmaligen Dosis von 250 oder 500 mg bei gesunden Probanden wird Teicoplanin unverändert nur in den Fäzes wiedergefunden (ungefähr 45 % der eingenommenen Dosis), während es weder im Serum noch im Urin nachweisbar ist.

Verteilung

Die Bindung von Teicoplanin an menschliche Serumproteine liegt bei 87,6 bis 90,8 % unabhängig von der Teicoplanin-Konzentration. Teicoplanin wird überwiegend an menschliches Serum-Albumin gebunden. Es wird nicht in rote Blutkörperchen verteilt.

Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) variiert von 0,7 bis 1,4 ml/kg. Die höchsten V_{ss} -Werte wurden in den jüngsten Studien beobachtet, wo die Sammelperiode mehr als 8 Tage betrug.

Teicoplanin wird überwiegend in die Lunge, das Myokard und Knochengewebe verteilt mit einem Verteilungsverhältnis zwischen Gewebe und Serum von größer als 1. In Blasenflüssigkeit, Gelenkflüssigkeit und Peritonealflüssigkeit liegt das Verteilungsverhältnis zwischen 0,5 und 1. Teicoplanin wird aus der Peritonealflüssigkeit mit der gleichen Eliminationsrate wie aus dem Serum eliminiert. In Pleuraflüssigkeit und subkutanem Fettgewebe liegt das Verteilungsverhältnis zwischen 0,2 und 0,5.

Teicoplanin penetriert nicht gut in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF).

Biotransformation

Teicoplanin wird in unveränderter Form überwiegend in Blut und Urin wiedergefunden, was auf minimalen Metabolismus hinweist. Zwei Metaboliten werden vermutlich durch Hydroxylierung gebildet und machen nur 2 bis 3 % der verabreichten Dosis aus.

Elimination

Nach intravenöser Gabe an Probanden wird unverändertes Teicoplanin hauptsächlich renal ausgeschieden (80 % innerhalb von 16 Tagen), während 2,7 % der verabreichten Dosis innerhalb von 8 Tagen in den Fäzes wiedergefunden werden (Ausscheidung über die Galle).

Die Eliminationshalbwertszeit von Teicoplanin variierte in den jüngsten Studien zwischen 100 und 170 Stunden bei einer Sammeldauer von 8 bis 35 Tagen.

Teicoplanin besitzt eine niedrige totale Clearance von 10 bis 14 ml/h/kg und eine renale Clearance von 8 bis 12 ml/h/kg, was darauf hindeutet, dass Teicoplanin überwiegend renal ausgeschieden wird.

Linearität

In einem Dosisbereich von 2 bis 25 mg/kg zeigt Teicoplanin eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

- *Niereninsuffizienz:*
Da Teicoplanin über die Nieren ausgeschieden wird, nimmt die Elimination mit zunehmender Niereninsuffizienz ab. Die totale und renale Clearance von Teicoplanin hängt von der Kreatinin-Clearance ab.
- *Ältere Patienten:*
Bei Älteren ist die Pharmakokinetik von Teicoplanin nicht verändert, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.
- *Kinder und Jugendliche:*
Im Vergleich zu Erwachsenen werden eine höhere totale Clearance (15,8 ml/h/kg bei Neugeborenen, 14,8 ml/h/kg bei durchschnittlich Achtjährigen) und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit (40 Stunden bei Neugeborenen, 58 Stunden bei Achtjährigen) beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter parenteraler Anwendung traten bei Ratten und Hunden Schädigungen der Niere auf, die dosisabhängig und reversibel waren. Untersuchungsergebnisse zum ototoxischen Potenzial bei Meerschweinchen zeigten, dass eine leichte Beeinträchtigung der kochleären und vestibulären Funktion möglich ist, ohne dass morphologische Schäden beobachtet wurden.

Die Fertilität wurde bei subkutanen Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag weder bei weiblichen noch bei männlichen Ratten beeinflusst. In Studien zur embryo-fötalen Entwicklung wurden nach subkutaner Verabreichung von bis zu 200 mg/kg/Tag bei Ratten und nach intramuskulärer

Verabreichung von bis zu 15 mg/kg/Tag beim Kaninchen keine Missbildungen beobachtet. Nach Verabreichung hoher Dosen von Teicoplanin an trächtige Ratten kam es jedoch vermehrt zu Totgeburten (nach 100 mg/kg /Tag und mehr) und neonataler Mortalität (nach 200 mg/kg/Tag). Bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag wurde dieser Effekt nicht beobachtet. In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten zeigten sich nach Verabreichung von 40 mg/kg/Tag keine Effekte auf die Fertilität der F1-Generation oder auf das Überleben und die Entwicklung der F2-Generation.

Teicoplanin zeigte keine antigenen (bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen) oder genotoxischen Eigenschaften sowie keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Das Fläschchen enthält:

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Teicoplanin und Aminoglykoside sind nicht kompatibel, wenn sie unmittelbar miteinander gemischt werden, deshalb dürfen sie vor der Injektion nicht gemischt werden.

Im Falle einer Kombinationstherapie von Teicoplanin Ethypharm mit anderen Antibiotika müssen die Arzneimittel getrennt angewendet werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Pulvers:

30 Monate.

Haltbarkeit der zubereiteten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der vorschriftsmäßig zubereiteten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

Haltbarkeit der verdünnten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der vorschriftsmäßig zubereiteten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärverpackung:

Das gefriergetrocknete Arzneimittel ist abgefüllt in:

Durchstechflaschen aus farblosem Typ I-Glas mit einem Nennvolumen von 10 ml für 400 mg, verschlossen mit einem Butyl-Gummistopfen und einer grünen Aluminium-Bördelkappe mit Plastik-Abreißdeckel.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche mit Pulver

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung geeignet.

Herstellung der rekonstituierten Lösung:

Die Lösung wird durch Zugabe von 3,2 ml Wasser zur Injektion in die 400 mg Pulverflasche rekonstituiert. Das Wasser wird langsam in das Fläschchen gegeben, das gedreht werden sollte, bis das gesamte Pulver gelöst ist, um Schaumbildung zu vermeiden. Wenn Schaum entwickelt wird, lassen Sie die Lösung ca. 15 Minuten stehen, damit der Schaum verschwindet. Es sollten nur klare und gelbliche Lösungen verwendet werden.

Nominelle Teicoplanin-Menge in der Durchstechflasche	400 mg
Volumen der Durchstechflasche	10 ml
Volumen, das die nominelle Teicoplanin-Menge enthält (entnommen mit einer 5-ml-Spritze mit einer 23-G-Kanüle)	3,0 ml

Die rekonstituierte Lösung kann direkt injiziert, nach weiterer Verdünnung infundiert oder oral eingenommen werden.

Herstellung der verdünnten Lösung vor Infusion

Teicoplanin Ethypharm kann in folgenden Infusionslösungen verdünnt angewendet werden:

Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)

Ringerlösung

Ringer-Laktatlösung

5 % Glukoselösung

10 % Glukoselösung

0,18 % Natriumchlorid- und 4 % Glukoselösung

0,45 % Natriumchlorid- und 5 % Glukoselösung

Peritonealdialyselösung mit 1,36 % oder 3,86 % Glukoselösung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28230 Madrid, Spanien

Mitvertrieb
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: +49 (0) 30 634 99 393
Fax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200005.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01/06/2018

10. STAND DER INFORMATION

10/2025