▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Targocid 200 mg-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 200 mg Teicoplanin, entsprechend mindestens 200.000 I. E.
Nach Rekonstitution enthält die Lösung 200 mg in 3,0 ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen.
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung zum Einnehmen: lockere, elfenbeinfarbene, homogene Masse,
Lösungsmittel: klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Targocid 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),
- Bakterieämie, die im Rahmen einer der oben aufgelisteten Indikationen auftritt.

Targocid ist auch angezeigt zur oralen Anwendung als Alternativbehandlung von durch Infektion mit Clostridium difficile verursachter Diarrhö und Kolitis.
Targocid 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 sicherzustellen, dass Mindesttalspiegel erreicht werden:

- Bei den meisten Infektionen durch grampositive Bakterien sollten die Talspiegel mindestens 10 mg/l betragen, wenn sie mittels Hochdruck-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 sicherzustellen, 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	400 mg intravenös oder intramuskulär (entsprechend mindestens 6 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden für 3 Anwendungen	>15 mg/l[1]	6 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	>15 mg/l einmal wöchentlich[1]
Knochen- und Gelenkinfektionen	800 mg intravenös (entsprechend mindestens 12 mg/kg Körpergewicht)	>20 mg/l[1]	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär	>20 mg/l[1]

	alle 12 Stunden für 3 bis 5 Anwendungen		einmal täglich	
Infektiöse Endokarditis	800 mg intravenös (entsprechend mindestens 12 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden für 3 bis 5 Anwendungen	30 bis 40 mg/l[1]	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	>30 mg/l[1]

[1] Bestimmt mittels FPIA.

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 (grampositiv). 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 Clostridium 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 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.

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

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 müssen 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 bullöse Reaktionen

Über lebensbedrohliche oder sogar tödliche Fälle von Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurde bei der Anwendung von Teicoplanin berichtet. Wenn Anzeichen oder Symptome eines SJS oder einer TEN (z.B. progressive Hautrötungen mit Blasenbildung und Schleimhautschädigungen) auftreten, muss die Behandlung mit Teicoplanin sofort abgebrochen werden.

Antibakterielles Wirkspektrum

Teicoplanin hat ein begrenztes antibakterielles Wirkspektrum (grampositive 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 Antibiotikatherapie 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.

Therapieeinleitung

Da nur begrenzte Daten zur Sicherheit vorliegen, sollten Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden, wenn höhere Dosen von 12 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich angewendet werden. Unter diesem Therapieschema sollte neben den empfohlenen periodischen hämatologischen Untersuchungen auch der Kreatininwert im Serum überwacht werden.
Teicoplanin sollte nicht intraventrikulär angewendet werden.

Thrombozytopenie

Unter der Anwendung von Teicoplanin wurde über Thrombozytopenie berichtet. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen hämatologische Untersuchungen (einschließlich großes Blutbild) erfolgen.

Nierentoxizität

Bei Patienten, die Teicoplanin erhielten, wurde über Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und/oder Patienten, die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial (Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin und Cisplatin) erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden; Hörtests sollten durchgeführt werden.
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 neuro-/ototoxischem Potenzial (Aminoglykoside, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure) erhalten, sollten sorgfältig überwacht und der Nutzen von Teicoplanin sollte 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.
Targocid enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche.

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 zusammen mit oder nachfolgend zu Substanzen gegeben werden, von denen bekannt ist, dass sie die Nieren- oder Hörfunktion beeinträchtigen können. Zu diesen Arzneimitteln zählen Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure (siehe Abschnitt 4.4). 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, Arzneimittel 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 abzubrechen, 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

Targocid 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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.

Bei Dosierungen von zweimal täglich 12 mg/kg Körpergewicht sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

System-organklasse	***Häufig*** (≥1/100 bis <1/10)	***Gelegentlich*** (≥1/1.000 bis <1/100)	***Selten*** (≥1/10.000 bis <1/1.000)	***Sehr selten*** (<1/10.000)	***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 Lymphsystems		Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie			Agranulozytose, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktionen (Anaphylaxie, siehe Ab-			Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen

		schnitt 4.4)			Symptomen (DRESS), anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerz			Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit, Hörverlust (siehe Abschnitt 4.4), Tinnitus, vestibuläre Störung			
Gefäßerkrankungen		Phlebitis			Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem, Erythem (Rötung), Juckreiz		Rötung des Oberkörpers („Red-Man-Syndrom“, 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 Serumkreatininwert			Niereninsuffizienz (einschließlich akuten Nierenversagens)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Fieber				Abszess an der Injektionsstelle, Schüttelfrost (Rigor)
Untersuchungen		Erhöhte Transaminasenwerte (vorübergehend anomale Transaminasenwerte), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum (vorübergehend anomale Serumwerte der alkalischen Phosphatase), Anstieg des Serumkreatinins (vorübergehender Anstieg des Serumkreatinins)			

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
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: Glykopeptide,
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 Glykopeptidantibiotikum Vancomycin. Einige Vancomycin-resistente Enterokokken sind Teicoplanin-empfindlich (VanB-Phänotyp).

Grenzwertbestimmung für die Empfindlichkeit

Die MHK-Grenzwerte zur Unterscheidung der empfindlichen von den resistenten Organismen gemäß European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Version 3.1, 11. Februar 2013, sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Erreger	***Sensibel***	***Resistent***
Staphylococcus aureus[a]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken[a]	≤4 mg/l	>4 mg/l
Enterococcus spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)[b]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus pneumoniae[b]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe[b]	≤2 mg/l	>2 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte (grampositive Anaerobier mit Ausnahme von Clostridium difficile)[c,d]	IE	IE

[a] Glykopeptid-MHK-Werte sind methodenabhängig und sollten durch Bouillon-Mikrodilution bestimmt werden (Referenz ISO 20776). S. aureus mit Vancomycin-MHK-Werten von 2 mg/l liegen im Grenzbereich der Wildtyp-MHK-Verteilung und zeigen möglicherweise ein eingeschränktes klinisches Ansprechen. Der Grenzwert für S. aureus wurde auf 2 mg/l reduziert, um eine Einstufung der Isolate als GISA zu vermeiden, da schwere Infektionen durch GISA-Isolate nicht mit hohen Dosen von Vancomycin oder Teicoplanin behandelbar sind.

[b] Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für Empfindlichkeit sind sehr selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden, und bei Bestätigung muss das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden. Bis zum Vorliegen von Erkenntnissen zum klinischen Ansprechen dieser Isolate mit bestätigten MHK-Werten oberhalb des derzeitigen Grenzwertes für Resistenz sollten sie als resistent eingestuft werden.

[c] IE bedeutet, dass nur unzureichende Evidenz vorliegt, dass die betreffende Spezies einen geeigneten Zielorganismus für die Behandlung mit diesem Arzneimittel darstellt.

[d] Es kann eine MHK mit einem Kommentar, aber ohne begleitende S-, I- oder R-Einstufung gemeldet wor-

den sein.

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 grampositive 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 grampositive Bakterien

Clostridium difficile[a]
Peptostreptococcus spp.[a]

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

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Von Natur aus resistente Spezies

Alle gramnegativen 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 Faeces 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 Serumalbumin gebunden. Es wird nicht in rote Blutkörperchen verteilt.

Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{SS}) variiert von 0,7 bis 1,4 L/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 Faeces wiedergefunden werden (Ausscheidung über die Galle).
Die Eliminationshalbwertzeit 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

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

Natriumchlorid,
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung),

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

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 Targocid 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:

3 Jahre.

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. Eine Aufbewahrung über den Zeitraum der nachgewiesenen chemischen und physikalischen Stabilität hinaus ist zu vermeiden.

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. Eine Aufbewahrung über den Zeitraum der nachgewiesenen chemischen und physikalischen Stabilität hinaus ist zu vermeiden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver als Handelspräparat:

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 200 mg, verschlossen mit einem Butyl-Gummistopfen und einer gelben Aluminium-Bördelkappe mit Plastik-Abreißdeckel.

Das Wasser für Injektionszwecke ist abgefüllt in farblose Glasampullen (Typ I).

Packungsgrößen:

– 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel
– 5 x 1 Durchstechflasche mit Pulver und 5 x 1 Ampulle mit Lösungsmittel
– 10 x 1 Durchstechflasche mit Pulver und 10 x 1 Ampulle mit Lösungsmittel
– 25 x 1 Durchstechflasche mit Pulver und 25 x 1 Ampulle mit Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung geeignet.

Herstellung der rekonstituierten Lösung:

– Das gesamte Lösungsmittel langsam in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren.
– Vorsichtig zwischen den Händen rollen, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Wenn die Lösung schäumt, etwa 15 Minuten stehen lassen. Nur klare gelbliche Lösungen dürfen eingesetzt werden.

Die rekonstituierte Lösung enthält 100 mg Teicoplanin in 1,5 ml, bzw. 200 mg in 3,0 ml, bzw. 400 mg in 3,0 ml.

Nominelle Teicoplanin-Menge in der Durchstechflasche	100 mg	200 mg	400 mg
Volumen der Durchstechflasche	8 ml	10 ml	22 ml
entnehmbares Volumen an Lösungsmittel aus der Ampulle	1,7 ml	3,14 ml	3,14 ml
Volumen, das die nominelle Teicoplanin-Menge enthält (entnommen mit einer 5-ml-Spritze mit einer 23-G-Kanüle)	1,5 ml	3,0 ml	3,0 ml

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

Herstellung der verdünnten Lösung vor Infusion

Targocid 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

sanofi-aventis GmbH,
Leonard-Bernstein-Straße 10,
1220 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–19652

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 1992 / 1. Juli 2014

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.