

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teicoplanin AptaPharma 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Teicoplanin AptaPharma 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Teicoplanin, entsprechend mindestens 200.000 I.E.  
Nach der Rekonstitution enthalten die Lösungen 200 mg Teicoplanin in 3,0 ml.

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Teicoplanin, entsprechend mindestens 400.000 I.E.  
Nach der Rekonstitution enthalten die Lösungen 400 mg Teicoplanin in 3,0 ml

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Jede Durchstechflasche Teicoplanin AptaPharma 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält etwa 10 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche Teicoplanin AptaPharma 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält etwa 10 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: schwammiges weiß-elfenbeinfarbenes lyophilisiertes Pulver.

Lösungsmittel: klare, farblose Flüssigkeit.

Teicoplanin 200 mg rekonstituierte Lösung: leicht bräunliche, opaleszente Lösung.

Teicoplanin 400 mg rekonstituierte Lösung: bräunliche, opaleszente Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Teicoplanin AptaPharma ist bei Erwachsenen und Kindern ab der Geburt zur parenteralen Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (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 im Zusammenhang mit der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD),
- Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben genannten Indikationen auftritt.

Teicoplanin AptaPharma ist auch als alternative orale Behandlung von Diarrhö und Kolitis, die im Zusammenhang mit einer *Clostridium difficile* Infektion stehen, indiziert.

Falls erforderlich, kann Teicoplanin zusammen mit anderen Antibiotika angewendet werden. Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Verwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Dosierung und Dauer der Behandlung sind an die Art und Schwere der Infektion sowie des Ansprechens des Patienten auf die Therapie und an Patientenfaktoren wie Alter und Nierenfunktion anzupassen.

### Bestimmung der Serumkonzentration

Die Talspiegel-Serumkonzentrationen von Teicoplanin sind nach Abschluss des Dosierschemas der Therapieeinleitung zu überwachen, um sicherzustellen, dass ein Mindesttalspiegel erreicht wurde:

- Bei den meisten Infektionen mit grampositiven Bakterien sollen die Teicoplanin 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 sollen die Teicoplanin Talspiegel 15-30 mg/l betragen, wenn sie mittels HPLC bestimmt werden, oder 30-40 mg/l, wenn sie mittels FPIA bestimmt werden.

Während der Erhaltungstherapie ist die Kontrolle der Teicoplanin Serumtalspiegel mindestens einmal pro Woche durchzuführen, um sicherzustellen, dass die Konzentrationen stabil sind.

### Erwachsene und ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion

<b>Indikationen</b>	<b>Therapieeinleitung</b>		<b>Erhaltungstherapie</b>	
	<b>Dosierschema der Therapieeinleitung</b>	<b>Ziel-Serumtalspiegel an Tag 3 bis 5</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>Ziel-Serumtalspiegel in der Erhaltungsphase</b>
– Komplizierte Haut und Weichteilinfektionen – Pneumonie – Komplizierte Harnwegsinfekte	6 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 3 intravenöse oder intramuskuläre Anwendungen	> 15 mg/l <sup>1</sup>	6 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 15 mg/l <sup>1</sup> einmal wöchentlich
– Knochen- und Gelenkinfektionen	12 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 3 bis 5 intravenöse Anwendungen	> 20 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 20 mg/l <sup>1</sup>
– Infektiöse Endokarditis	12 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über 3 für 5 intravenöse Anwendungen	30 bis 40 mg/l <sup>1</sup>	12 mg/kg Körpergewicht intravenös oder intramuskulär einmal täglich	> 30 mg/l <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bestimmt mittels FPIA.

Die Dosis muss unabhängig vom Gewicht des Patienten an das Körpergewicht angepasst werden.

### Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung wird in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten festgelegt. Bei infektiöser Endokarditis wird im Allgemeinen ein Minimum von 21 Tagen als angemessen erachtet. Die Dauer der Behandlung soll einen Zeitraum von 4 Monaten nicht überschreiten.

### Kombinationstherapie

Teicoplanin hat ein begrenztes antibakterielles Wirkspektrum (grampositiv). Es ist als Monotherapie zur Behandlung einiger Infektionstypen nicht geeignet, es sei denn der Erreger ist bereits nachgewiesen und dessen Empfindlichkeit ist bekannt oder es besteht der begründete Verdacht, dass der oder die am wahrscheinlichsten vorliegenden Erreger für eine Therapie mit Teicoplanin geeignet sein können.

### Mit Clostridium difficile-Infektionen assoziierte Diarrhö und Kolitis

Die empfohlene Dosis beträgt 100 bis 200 mg, zweimal täglich über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen einzunehmen.

### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, es sei denn, es liegt eine Nierenfunktionsstörung vor (siehe unten).

### Erwachsene und ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bis zum vierten Behandlungstag ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, danach ist die Dosis so anzupassen, dass die Serumtalspiegel bei mindestens 10 mg/l liegen bei Messung mittels HPLC, oder mindestens 15 mg/l bei Messung mittels FPIA-Methode.

Nach dem vierten Behandlungstag:

- Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min): Die Erhaltungsdosis ist zu halbieren, entweder durch Anwendung der Dosis jeden zweiten Tag oder durch tägliche Anwendung der halben Dosis.
- Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min) und bei Hämodialysepatienten: Die Dosis soll ein Drittel der Normaldosis betragen, entweder durch Anwendung der Initialdosis jeden dritten Tag oder durch tägliche Anwendung von einem Drittel dieser Dosis.

Teicoplanin wird durch Hämodialyse nicht eliminiert.

### Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)

Nach einer einzelnen intravenösen Initialdosis von 6 mg/kg Körpergewicht werden in der ersten Woche 20 mg/l im Beutel mit der Dialyseflüssigkeit gegeben, 20 mg/l in verschiedene Beutel in der zweiten Woche und in der dritten Woche dann 20 mg/l in den nächtlichen Beutel.

### Kinder und Jugendliche

Die Dosisempfehlungen sind für Erwachsene und Kinder über 12 Jahren gleich.

### Neugeborene und Säuglinge bis zu einem Alter von 2 Monaten

#### *Initialdosis*

Eine Einzeldosis von 16 mg/kg Körpergewicht am ersten Tag, verabreicht als intravenöse Infusion.

#### *Erhaltungsdosis*

Eine Einzeldosis von 8 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal täglich.

### Kinder (2 Monate bis 12 Jahre): Initialdosis

Eine Einzeldosis von 10 mg/kg Körpergewicht wird intravenös alle 12 Stunden verabreicht und dreimal wiederholt.

#### *Erhaltungsdosis*

Eine Einzeldosis von 6-10 mg/kg Körpergewicht wird intravenös einmal täglich verabreicht.

### Art der Anwendung

Teicoplanin kann sowohl intravenös als auch intramuskulär angewendet werden. Die intravenöse Injektion kann entweder in Form eines Bolus über 3 bis 5 Minuten oder als eine 30-minütige Infusion erfolgen. Bei Neugeborenen erfolgt die Anwendung ausschließlich in Form einer Infusion.

Bei mit *Clostridium-difficile*-Infektion assoziierter Diarrhö und Kolitis erfolgt die Anwendung oral.

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 ist nicht intraventrikulär anzuwenden.

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Vancomycin ist Teicoplanin mit Vorsicht anzuwenden, da eine allergische Kreuzreaktion, einschließlich eines tödlichen anaphylaktischen Schocks, auftreten kann.

Das Auftreten eines „Red-Man-Syndroms“ unter Vancomycin in der Vorgeschichte stellt jedoch keine Kontraindikation für Teicoplanin dar.

##### Infusionsbedingte Reaktionen

In seltenen Fällen wurde (auch schon bei Erstanwendung) ein „Red-Man-Syndrom“ (ein Symptomkomplex mit Pruritus, Urtikaria, Erythemen, angioneurotischem Ödem, Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe) beobachtet. Der Abbruch der Anwendung oder die Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit kann zum Abklingen dieser Reaktionen führen. Infusionsbedingte Reaktionen können gemindert werden, wenn die Tagesdosis nicht als Bolus, sondern als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet wird.

##### Schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Teicoplanin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde ebenfalls im Zusammenhang mit der Anwendung von Teicoplanin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sind die Patienten auf die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hinzuweisen (z. B. fortschreitender Hautausschlag, häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen oder pustulöser Ausschlag, oder andere Anzeichen einer Hautüberempfindlichkeit) und müssen engmaschig überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf schwere Hautreaktionen hindeuten, ist Teicoplanin abzusetzen und eine alternative Behandlung in Betracht zu ziehen.

##### Antibakterielles Wirkspektrum

Teicoplanin hat ein begrenztes antibakterielles Wirkspektrum (grampositive Erreger). Es ist nicht als Monotherapie zur Behandlung einiger Infektionstypen geeignet, es sei denn, der Erreger ist nachgewiesen und dessen Empfindlichkeit ist bekannt oder es besteht der begründete Verdacht, dass der oder die am wahrscheinlichsten vorliegenden Erreger für eine Behandlung mit Teicoplanin geeignet sind.

Zur rationalen Anwendung von Teicoplanin muss das antibakterielle Wirkspektrum, das Sicherheitsprofil und die Eignung der antibakteriellen Standardtherapie zur Behandlung des einzelnen Patienten berücksichtigt werden. Auf dieser Grundlage ist zu erwarten, dass Teicoplanin in den

meisten Fällen zur Behandlung schwerer Infektionen bei Patienten eingesetzt wird, für die eine antibakterielle Standardtherapie als ungeeignet angesehen wird.

#### Thrombozytopenie

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

#### Nephrotoxizität

Bei Patienten, die Teicoplanin erhielten, wurde über Nephrotoxizität und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Niereninsuffizienz, 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 bekanntem nephrotoxischem Potenzial (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin und Cisplatin) erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und Hörtests sind durchzuführen (siehe Abschnitt „Ototoxizität“ unten). Da Teicoplanin vorwiegend über die Niere 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, die während der Behandlung mit Teicoplanin Anzeichen und Symptome einer Beeinträchtigung des Hörvermögens oder einer Funktionsstörung des Innenohrs entwickeln, sind sorgfältig zu evaluieren und zu überwachen, insbesondere bei längerer Behandlungsdauer und Patienten mit Niereninsuffizienz. Patienten, die Teicoplanin in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem nephrotoxischem und/oder neuro-/ototoxischem Potenzial (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Furosemid und Etacrynsäure) erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und der Nutzen von Teicoplanin ist zu bewerten, wenn das Hörvermögen abnimmt.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Teicoplanin bei Patienten geboten, die zeitgleich mit anderen ototoxischen und/oder neurotoxischen Arzneimitteln behandelt werden müssen. Für diese ist die regelmäßige Durchführung von Blutuntersuchungen sowie Leber- und Nierenfunktionstests empfohlen.

#### Superinfektion

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung, insbesondere die längere Anwendung von Teicoplanin zur Vermehrung von nicht-empfindlichen Mikroorganismen führen. Falls eine Superinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Teicoplanin AptaPharma 200 mg und 400 mg

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg (0,43 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Teicoplanin ist in Verbindung mit oder anschließend an eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem nephrotoxischem und/oder neuro-/ototoxischem Potenzial mit Vorsicht anzuwenden. 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 in Kombination mit Teicoplanin konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Anwendung von Teicoplanin bei Schwangeren vor. Tierstudien 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 wird Teicoplanin während der Schwangerschaft nicht empfohlen, 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. Es gibt keine Informationen zum Übergang von Teicoplanin in die Muttermilch bei Tieren. Die Entscheidung, weiter zu stillen/abzustillen oder die Therapie mit Teicoplanin fortzuführen/abzubrechen, soll 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 AptaPharma hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Teicoplanin kann Schwindel und Kopfschmerzen verursachen. Dadurch kann die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein. Patienten mit entsprechenden Nebenwirkungen sollen nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden alle Nebenwirkungen gelistet, die häufiger als unter Placebo und bei mehr als einem Patienten aufgetreten sind unter Verwendung der folgenden Konvention: 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.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Abszess		Superinfektion (Überwucherung nicht empfindlicher Mikroorganismen)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie			Agranulozytose, Neutropenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktionen (Anaphylaxie, siehe Abschnitt 4.4)			Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel 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, Juckreiz		Red man Syndrom (z.B. Rötung des Oberkörpers) (siehe Abschnitt 4.4)		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Akute generalisierte exanthematische Pustulose, Erythema multiforme, Angioödem, exfoliative Dermatitis, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Erhöhter Kreatininwert im Blut			Niereninsuffizienz (einschl. akuten Nierenversagens) (siehe unten Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“)*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Schmerzen, Pyrexie				Abszess an der Injektionsstelle, Schüttelfrost (Rigor)
Untersuchungen		Anstieg der Transaminase (vorübergehend anomale Transaminasewerte), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (vorübergehend anomale Werte 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 nicht-interventionellen 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 Anwendung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at>

#### 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

### Maßnahmen

Zur Behandlung einer Überdosierung von Teicoplanin empfehlen sich allgemeine symptomatische Maßnahmen.

Teicoplanin wird durch Hämodialyse nicht und durch Peritonealdialyse nur langsam entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

### Wirkmechanismus

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 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 vermindert ist. Die hierfür verantwortlichen Enzyme sind eine neu synthetisierte 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 Kreuzresistenz zwischen Teicoplanin und dem Glykopeptid Vancomycin kann auftreten. Einige Vancomycin-resistente Enterokokken sind Teicoplanin-empfindlich (VanB-Phänotyp).

### Grenzwertbestimmung für die Empfindlichkeit

Die MHK-Grenzwerte gemäß des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Version 11.0, 1.1.2021, sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Mikroorganismus	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus spp. (A, B, C, G) <sup>a</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptokokken der Viridans-Gruppe <sup>a</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
Gram-positive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
PK/PD (artenunabhängig) Grenzwerte	IE	IE

<sup>a</sup> Nicht empfindliche Isolate sind selten oder wurden noch nicht gemeldet. Die Identifizierung und das Ergebnis des Tests auf antimikrobielle Empfindlichkeit eines solchen Isolats müssen bestätigt und das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden.

## Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

### Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer Resistenz kann geografisch und im Verlauf der Zeit bei einzelnen Spezies variieren und lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Falls erforderlich sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn aufgrund der lokalen Prävalenz einer Resistenz der Nutzen des Wirkstoffes bei zumindest einigen Infektionstypen in Frage gestellt ist.

<p><b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b></p> <p><b><i>Aerobe grampositive Bakterien</i></b> <i>Corynebacterium jeikeium</i><sup>a</sup> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i><sup>a</sup> (Streptokokken der Gruppen C &amp; G) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokokken der "Viridans"-Gruppe<sup>a b</sup></p> <p><b><i>Anaerobe grampositive Bakterien</i></b> <i>Clostridium difficile</i><sup>a</sup> <i>Peptostreptococcus spp.</i><sup>a</sup></p>
<p><b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b></p> <p><b><i>Aerobe grampositive Bakterien</i></b> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i></p>
<p><b>Von Natur aus resistente Spezies</b> Alle gramnegativen Bakterien</p> <p><b><i>Andere Bakterien</i></b> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i></p>

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

<sup>b</sup> 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 Anwendung ist die Bioverfügbarkeit (verglichen mit der intravenösen Anwendung) nahezu vollständig (90 %). Nach sechs intramuskulären Anwendungen von 200 mg täglich liegt die mittlere

(SD) maximale Teicoplaninkonzentration ( $C_{max}$ ) 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  $C_{trough}$ -Werte liegen üblicherweise über 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 schätzungsweise bei ungefähr 100 mg/l bzw. 20 mg/l.

Nach Anwendung 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 reichen die  $C_{trough}$ -Werte von 18 bis 30 mg/l.

Bei oraler Anwendung wird Teicoplanin nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nach Einnahme einer einmaligen Dosis von 250 oder 500 mg bei gesunden Probanden ist Teicoplanin im Serum oder Urin nicht nachweisbar, sondern wird nur in den Faeces als unverändertes Arzneimittel wiedergefunden (ungefähr 45% der eingenommenen Dosis).

### Verteilung

Die Bindung an menschliche Serumproteine liegt zwischen 87,6 und 90,8% und variiert nicht in Abhängigkeit von der Teicoplanin-Konzentration. Teicoplanin wird überwiegend an menschliches Serumalbumin gebunden. Teicoplanin 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 Verhältnis zwischen Gewebe und Serum größer als 1. In Blasenflüssigkeiten, Gelenkflüssigkeit und Peritonealflüssigkeit lag das Verhältnis zwischen Gewebe und Serum zwischen 0,5 und 1. Teicoplanin wird aus der Peritonealflüssigkeit mit der gleichen Eliminationsrate wie aus dem Serum eliminiert.

In der Pleuraflüssigkeit und im subkutanen Fettgewebe umfasst das Verteilungsverhältnis Werte zwischen 0,2 und 0,5. Teicoplanin dringt nicht gut in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) ein.

### Biotransformation

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

### Elimination

Unverändertes Teicoplanin hauptsächlich renal ausgeschieden (80% innerhalb von 16 Tagen), während 2,7% der verabreichten Dosis innerhalb von 8 Tagen nach der Anwendung in den Faeces wiedergefunden werden (Ausscheidung über die Galle). Die Eliminationshalbwertszeit von Teicoplanin variiert in den jüngsten Studien zwischen 100 und 170 Stunden bei einer Dauer der Blutentnahme 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

#### • *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da Teicoplanin über die Nieren ausgeschieden wird, nimmt die Elimination von Teicoplanin mit zunehmender Schwere der 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 wurden bei Ratten und Hunden Auswirkungen auf die Niere beobachtet, die sich als dosisabhängig und reversibel erwiesen. 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 subkutane Verabreichung von Teicoplanin in Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag beeinflusste die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten nicht. 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. In Ratten stieg jedoch die Inzidenz der Totgeburten bei Dosen von 100 mg/kg /Tag und darüber sowie die neonatale Mortalität bei Dosen von 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 subkutaner 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 kein Potenzial, Antigenität (bei Mäusen, Meerschweinchen oder Kaninchen), Genotoxizität oder lokale Irritation zu verursachen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

Im Falle einer Kombinationstherapie von Teicoplanin mit anderen Antibiotika müssen die Zubereitungen getrennt voneinander verabreicht werden.

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Haltbarkeitsdauer des Pulvers in der Originalverpackung:

3 Jahre.

#### Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der wie empfohlen hergestellten, rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort anzuwenden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

#### Haltbarkeit des verdünnten Arzneimittels

Die chemische und physikalische Stabilität der wie empfohlen hergestellten, verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort anzuwenden. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Pulver in der Originalverpackung:

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Primärverpackung:

Das gefriergetrocknete Arzneimittel ist verpackt in:

#### *Teicoplanin AptaPharma 200 mg*

10 ml Glasdurchstechflasche Typ I, verschlossen mit einem grauen Brombutylgummistopfen Typ I und einem blauen Flip-off-Verschluss, bestehend aus einer Aluminiumkappe und einer Polypropylenscheibe.

Das beigefügte Lösungsmittel ist 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke, verpackt in einer farblosen Glasampulle Typ I.

#### *Teicoplanin AptaPharma 400 mg*

20 ml Glasdurchstechflasche Typ I, verschlossen mit einem grauem Brombutylgummistopfen Typ I und einem rotem Flip-off-Verschluss, bestehend aus einer Aluminiumkappe und einer Polypropylenscheibe.

Das beigefügte Lösungsmittel ist 3,2 ml Wasser für Injektionszwecke, verpackt in einer farblosen Glasampulle Typ I.

#### Packungsgrößen:

- 1 Pulver-Durchstechflasche + 1 Lösungsmittelampulle in einem Karton.
- 10x (1 Pulver-Durchstechflasche + 1 Lösungsmittelampulle in einem Karton).

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 bestimmt.

#### Herstellung der rekonstituierten Lösung

- Langsam den gesamten Inhalt des mitgelieferten Lösungsmittels in die Pulver-Durchstechflasche injizieren.

- Vorsichtig die Durchstechflasche zwischen den Händen rollen, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Wenn die Lösung schäumt, etwa 15 Minuten stehen lassen. Nur klare und bräunliche Lösungen sind zu verwenden.

Die rekonstituierte Lösung enthält 200 mg Teicoplanin in 3 ml oder 400 mg in 3 ml.  
Die gebrauchsfertige Lösung ist isotonisch mit Plasma und besitzt einen pH-Wert zwischen 7,2-7,8.

Nominelle Teicoplanin-Menge in der Durchstechflasche	200 mg	400 mg
Volumen der Pulver-Durchstechflasche	10 ml	20 ml
Aus der Lösungsmittelampulle entnehmbares Volumen zur Rekonstitution	3,14 ml	3,14 ml
Volumen, das die nominelle Teicoplanin-Menge enthält (entnommen mit einer 5 ml Spritze mit einer 23 G Kanüle)	3,0 ml	3,0 ml

Die rekonstituierte Lösung kann direkt injiziert, alternativ weiter verdünnt werden oder eingenommen werden.

#### Herstellung der verdünnten Lösung vor Infusion

Teicoplanin AptaPharma kann in folgenden Infusionslösungen verabreicht werden:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%)
- Ringerlösung
- Ringer-Laktatlösung
- 50 mg/ml (5%) Dextrose Injektion
- 100 mg/ml (10%) Dextrose Injektion
- 1,8 mg/ml (0,18%) Natriumchlorid- und 40 mg/ml (4%) Glukoselösung
- 4,5 mg/ml (0,45%) Natriumchlorid- und 50 mg/ml (5%) Glukoselösung
- Peritonealdialyselösung mit 13,6 mg/ml (1,36%) oder 38,6 mg/ml (3,86%) Glukoselösung

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Teicoplanin AptaPharma 200 mg: Z.Nr.:  
Teicoplanin AptaPharma 400 mg: Z.Nr.:

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.