

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	13 -09- 2013	Ref. SEB
Číslo: 13944	Přílohy:	

V Bruselu dne 12.9.2013
C(2013) 5930 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 12.9.2013

o registraci humánních léčivých přípravků „Targocid a související názvy“, které obsahují účinnou látku „teikoplanin“, v rámci článku 30 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 12.9.2013

o registraci humánních léčivých přípravků „Targocid a související názvy“, které obsahují účinnou látku „teikoplanin“, v rámci článku 30 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 30. květen 2013,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) V návaznosti na několik žádostí o registraci přípravků "Targocid a související názvy" podaných v souladu se směrnicí 2001/83/ES přijaly členské státy rozdílná rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků. Dne 17. listopad 2011 předložila Evropská komise podle čl. 30 odst. 1 směrnice 2001/83/ES záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky.
- (3) Vědecké hodnocení výboru, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, ukazuje, že rozdílná rozhodnutí členských států týkající se dotyčných léčivých přípravků by měla být harmonizována.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změny na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedená (uvedené) v článku 1 je založena (jsou založeny) na souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedených v příloze III a v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES podléhá (podléhají) podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

Článek 3

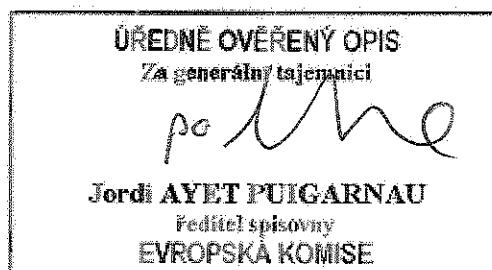
Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „teikoplanin“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 12.9.2013.

Za Komisi
Paola TESTORI COGGI
Generální ředitelka



Příloha I

Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Rakousko	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Strasse 10, A-1220 Vienna, Rakousko	Targocid 100 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	100 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární podání, intravenózní podání, perorální podání	100 mg/1.5 ml
Rakousko	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Strasse 10, A-1220 Vienna, Rakousko	Targocid 200 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární podání, intravenózní podání, perorální podání	200 mg/3 ml
Rakousko	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Strasse 10, A-1220 Vienna, Rakousko	Targocid 400 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární podání, intravenózní podání, perorální podání	400 mg/3 ml
Belgie	sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgie	Targocid 200 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Belgie	sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgie	Targocid 400 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Bulharsko	sanofi-aventis Bulgaria FOOD 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd. fl.8., Bulharsko	TARGOCID 400mg powder and solvent for solution for injection/infusion	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	400 mg/3 ml
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika	Targocid 200 mg	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika	Targocid 400 mg	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Dánsko	sanofi-aventis Denmark	Targocid	100 mg	prášek na injekční	intramuskulární/	100 mg/1.5 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
	A/S Slotsmarken 13, 2970 Hoersholm, Dánsko			roztok	intravenózní podání	
Dánsko	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13, 2970 Hoersholm, Dánsko	Targocid	200 mg	prášek na injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Dánsko	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13, 2970 Hoersholm, Dánsko	Targocid	400 mg	prášek na injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Finsko	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 PL 22 00351 Helsinki, Finsko	Targocid 200 mg injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten	200 mg	prášek na injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Finsko	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 PL 22 00351 Helsinki, Finsko	Targocid 400 mg injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten	400 mg	prášek na injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Francie	sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, Francie	TARGOCID 100 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	100 mg	prášek a rozpouštědlo na injekci	intramuskulární/ intravenózní podání	100 mg/1.5 ml
Francie	sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, Francie	TARGOCID 200 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	200 mg	prášek a rozpouštědlo na injekci	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Francie	sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, Francie	TARGOCID 400 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	400 mg	prášek a rozpouštědlo na injekci	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Německo	sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Německo	Targocid® 100 mg	100 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	100 mg/1.5 ml
Německo	sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926	Targocid® 200 mg	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	200 mg/3 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Německo	Frankfurt am Main, Německo sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Německo	Targocid® 400 mg	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	400 mg/3 ml
Německo	sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Německo	Teicoplanin Sanofi-Aventis 100 mg	100 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	100 mg/1.5 ml
Německo	sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Německo	Teicoplanin Sanofi-Aventis 200 mg	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	200 mg/3 ml
Německo	sanofi-aventis Deutschland GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Německo	Teicoplanin Sanofi-Aventis 400 mg	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	400 mg/3 ml
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street 14671 Nea Erythrea, Řecko	TARGOCID®	200 mg	prášek a rozpouštědlo na injekci nebo infuzi	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street 14671 Nea Erythrea, Řecko	TARGOCID®	400mg	prášek a rozpouštědlo na injekci nebo infuzi	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Maďarsko	sanofi-aventis Zrt. 1-5. Tó u., 1045 Budapest, Maďarsko	Targocid 200 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Maďarsko	sanofi-aventis Zrt.	Targocid 400 mg por	400 mg	prášek a rozpouštědlo	intramuskulární/	400 mg/3 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
	1-5. Tó u., 1045 Budapest, Maďarsko	és oldószer oldatos injekcióhoz		pro injekční roztok	intravenózní podání	
Irsko	sanofi-aventis Ireland Ltd., T/A Sanofi 18 Riverwalk Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko	Targocid 200mg Powder and Solvent for Solution for Injection	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Irsko	sanofi-aventis Ireland Ltd., T/A Sanofi 18 Riverwalk Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko	Targocid 400mg Powder and Solvent for Solution for Injection	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Itálie	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano, Itálie	TARGOSID	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Itálie	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano, Itálie	TARGOSID	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Itálie	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano, Itálie	TEICOMID	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Itálie	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano, Itálie	TEICOMID	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Lucembursko	sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgie	TARGOCID	200 mg	prášek pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Lucembursko	sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgie	TARGOCID	400 mg	prášek pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd. Triq Kan. K. Pirota, Birkirkara BKR1114, Malta	Targocid® 200 mg	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Nizozemsko	sanofi-aventis Netherlands BV. Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, The	TARGOCID® 200	200 mg	prášek pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Nizozemsko	Nizozemsko sanofi-aventis Netherlands BV. Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, The Nizozemsko	TARGOCID® 400	400 mg	prášek pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Norsko	sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, PO Box 133, 1325 Lysaker, Norsko	TARGOCID®	400 mg	prášek pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Polsko	Aventis Pharma Ltd. One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Velká Británie	TARGOCID	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční a infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Polsko	Aventis Pharma Ltd. One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Velká Británie	TARGOCID	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční a infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Targosid	200 mg/3 ml	prášek a rozpouštědlo pro injekční a infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	Targosid	400 mg/3 ml	prášek a rozpouštědlo pro injekční a infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Rumunsko	Aventis Pharma Ltd. Trading as sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street,	TARGOCID® 200 mg	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Rumunsko	Guildford Surrey, GU1 4YS, Velká Británie Aventis Pharma Ltd. Trading as sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street, Guildford Surrey, GU1 4YS, Velká Británie	TARGOCID® 400 mg	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Slovenská republika	sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovenská republika	Targocid 200	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	200 mg/3 ml
Slovenská republika	sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovenská republika	Targocid 400	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání, perorální podání	400 mg/3 ml
Slovinsko	sanofi-aventis d.o.o. Dunajska cesta 151 1000 Ljubljana Slovinsko	Targocid 200 mg prášek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Slovinsko	sanofi-aventis d.o.o. Dunajska cesta 151 1000 Ljubljana Slovinsko	Targocid 400 mg prášek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Španělsko	Marion Merrell S.A. Martínez Villergas, 52 28027 Madrid Španělsko	TARGOCID	200 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Španělsko	Marion Merrell S.A. Martínez Villergas, 52 28027 Madrid Španělsko	TARGOCID	400 mg	prášek a rozpouštědlo pro injekční nebo infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml
Švédsko	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma, Švédsko	Targocid	200 mg	prášek pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Švédsko	sanofi-aventis AB Box 14142	Targocid	400 mg	prášek pro injekční/infuzní roztok	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Velká Británie	167 14 Bromma, Švédsko Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Velká Británie nebo obchodováno jako Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Velká Británie	TARGOCID®	200 mg	prášek na injekci	intramuskulární/ intravenózní podání	200 mg/3 ml
Velká Británie	Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Velká Británie nebo obchodováno jako Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Velká Británie	TARGOCID®	400 mg	prášek na injekci	intramuskulární/ intravenózní podání	400 mg/3 ml

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrace

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Targocid a souvisejících názvů (viz příloha I)

Teikoplanin je glykopeptidové antibiotikum produkované fermentací bakterie *Actinoplanes teichomyceticus* s baktericidním *in vitro* účinkem na aerobní i anaerobní grampozitivní bakterie. Jedná se o komplexní antibiotikum sestávající ze šesti úzce souvisejících glykopeptidových subkomponent (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 a A2-5 tvořících skupiny A2 a A3) dle definice v současné monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) pro teikoplanin. Některé ze subkomponent jsou vlastně skupiny menších koncentrací, konkrétně A2-1, A2-3, A2-5 a A3. Subkomponenty se podle své polariry oddělují za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC).

Teikoplanin inhibuje růst citlivých organismů interferencí s biosyntézou buněčné stěny v jiném místě, než ve kterém působí betalaktamová antibiotika. Syntéza peptidoglykanů je blokována specifickou vazbou na rezidua D-alanyl-D-alaninu.

Vzhledem k tomu, že v členských státech byla přijata různá vnitrostátní rozhodnutí týkající se registrace přípravku Targocid a souvisejících názvů, informovala Evropská komise agenturu EMA o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, aby se odstranily rozdíly mezi souhrny údajů o výše uvedených přípravcích, které byly schváleny jednotlivými státy, a tímto způsobem se tyto souhrny údajů o přípravcích sjednotily v celé Evropské unii.

• Otázky kvality

Držitel rozhodnutí o registraci využil příležitosti sjednotit dokumentaci týkající se kvality přípravku Targocid a souvisejících názvů jako součást tohoto postupu přezkoumání.

Sjednocení dokumentace bylo provedeno pro léčivou látku (teikoplanin) i pro přípravky, které tuto látku obsahují: přípravek Targocid 100, 200 a 400 mg, prášek pro injekční/infuzní roztok a přípravek Targocid 100, 200 a 400 mg, prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Informace o léčivé látce byly předloženy v základním dokumentu o účinné látce (ASMF). Byly uvedeny detailní informace o výchozích materiálech a o postupu fermentace i purifikace, které byly shledány jako přijatelné.

Bylo nutno sjednotit specifikaci léčivé látky, protože v některých členských státech byly pro jednotlivé subkomponenty schváleny přísnější limity oproti současné monografii Evropského lékopisu. Bylo lépe charakterizováno spektrum subkomponent teikoplaninu. Pro jednotlivé subkomponenty byly stanoveny limity na základě údajů z propouštění šarží a během testování stability. Síla teikoplaninu jako léčivé látky se testuje podle monografie Evropského lékopisu pro mikrobiologické zkoušky antibiotik. Závěrem lze říci, že výsledky šarží prokázaly, že výrobní postup vykazuje dobrou konzistenci.

Léčivé látce byl udělen platný certifikát TSE.

Informace o vývoji, výrobě a kontrole hotového přípravku byly předloženy uspokojivým způsobem. Dokumentace hotového přípravku byla doplněna o studie kompatibility s různými typy rozpouštědel, PVC vaků a injekčních stříkaček, společně s údaji o stabilitě během používání přípravku.

Síla hotového přípravku obsahujícího teikoplanin je konvenčně uváděna a předepisována v jednotkách hmotnosti (např. 200 mg a 400 mg), ale vzhledem k variabilitě léčivé látky je kvantitativní množství léčivé látky v hotovém přípravku určeno silou hotového přípravku, která se stanoví na základě mikrobiálního testu a udává se v mezinárodních jednotkách (např. 200 000 IU nebo 400 000 IU). Informace o přípravku byly tudíž aktualizovány, aby vypovídaly o kvalitativních a kvantitativních

údajích léčivé látky z hlediska množství a IU: každá injekční lahvička obsahuje 200 mg (nebo 400 mg) teikoplaninu, což je ekvivalentní 200 000 IU (nebo 400 000 IU).

Doba použitelnosti přípravku je podpořena relevantními údaji o stabilitě.

Výsledky provedených testů prokazují uspokojivou shodu a jednotnost důležitých charakteristik kvality přípravků, což vede k závěru, že by tyto přípravky měly mít klinicky uspokojivý a jednotný účinek.

• **Klinické otázky**

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Klinický vývoj se zaměřil na citlivost grampozitivních bakterií vůči teikoplaninu, a nikoli na konkrétní indikace. V souladu s pokynem výboru CHMP pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (*Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*) (CPMP/EWP/558/95 rev 2) byla další kvalifikace indikací považována za přijatelnou.

Účinnost teikoplaninu při léčbě grampozitivních infekcí byla zkoumána v řadě klinických studií, které byly předloženy v rámci původní registrace společně s odkazy na literaturu. Klinické studie zahrnovaly dvě nekomparativní otevřené terapeutické studie; evropskou multicentrickou studii (EG-87-42) a americkou otevřenou multicentrickou studii (N-86-04) a dále přezkum komparativních studií provedených u teikoplaninu (EG-87-35). U většiny pacientů zařazených do studie EG-87-42 (rozsáhlejší studie ze dvou uvedených nekomparativních studií) existovalo podezření na grampozitivní infekce na různých místech, přičemž většina pacientů trpěla infekcí kůže a měkkých tkání (SSTI), septikemií a infekcí kostí a kloubů. Vyskytlo se také několik případů endokarditid, infekcí dýchacích cest a infekcí močových cest.

Léčba infekcí vyvolaných grampozitivními mikroorganismy

Výbor CHMP projednal následující infekce vyvolané grampozitivními mikroorganismy:

- Infekce kůže a měkkých tkání

Ve studii EG-87-42 (evropská multicentrická studie) byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu u infekcí kůže a měkkých tkání (37,4 % všech míst postižených infekcí).

Výbor CHMP dospěl k závěru, že teikoplanin by měl být indikován u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, tj. u závažných případů, ale nikoli k léčbě méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání, což je v souladu s pokynem Britské společnosti pro antimikrobiální chemoterapii (BSAC), který nedoporučuje systémová antibiotika k léčbě méně závažných infekcí kůže a měkkých tkání.

- Infekce kostí a kloubů

V evropské multicentrické studii i v americké otevřené multicentrické studii byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu.

Jak již výbor CHMP odsouhlasil, byla zachována indikace léčby infekcí kostí a kloubů bez konkrétního uvedení osteomyelitidy, septické artritidy a infekcí způsobených protetikou pomůckou.

- Pneumonie a infekce dýchacích cest

Do evropské multicentrické studie EG-87-42 bylo zařazeno přibližně 9 % subjektů s infekcemi dýchacích cest. Míra klinického vyléčení a zlepšení stavu dosáhla asi 90 % a míra bakteriologické úspěšnosti činila 76 %. Držitel rozhodnutí o registraci projednal také další studie.

Výsledky různých studií uvedených držitelem rozhodnutí o registraci naznačují, že teikoplanin má v léčbě pneumonie opodstatnění. Výbor CHMP souhlasil s tím, že teikoplanin lze indikovat k léčbě pneumonie (nozokomiální i komunitní pneumonie) bez omezení použití v závislosti na patogenu.

Vzhledem k omezenému rozsahu antibakteriální účinnosti byl však zařazen křížový odkaz na bod 4.4. týkající se omezeného rozsahu antibakteriálního použití a jeho racionálního použití.

- **Bakteriemie/septikemie/sepse**

Jelikož „sepse“ je obvykle druhotný stav po infekci primárního ložiska, nepovažovalo se za přijatelné, aby byla samostatnou indikací, a byla proto odstraněna ze seznamu indikací. V souladu s pokynem výboru CHMP k hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev 2) byla do seznamu indikací místo sepse zařazena bakteriemie.

- **Infekce močových cest**

Ve studii EG-87-42 (evropská multicentrická studie) byla prokázána klinická i bakteriologická účinnost teikoplaninu u infekcí močových cest (8 % všech míst postižených infekcí). Vzhledem k tomu, že infekce močových cest jsou způsobeny zejména gramnegativními infekcemi, zastával držitel rozhodnutí o registraci názor, že teikoplanin má v léčbě infekcí močových cest pouze omezenou roli. Indikace byla tudíž omezena na komplikované infekce močových cest, což výbor CHMP akceptoval.

- **Infekční endokarditida**

Na podporu této indikace neprovedl držitel rozhodnutí o registraci žádnou konkrétní studii. Několik případů endokarditidy bylo nicméně zařazeno do otevřených studií (EG-87-42 a N-86-04) provedených na podporu výchozí registrace. Ve studii EG-87-42 činil klinický výsledek u endokarditidy 83 % (vyjma pacientů považovaných za nevyhodnotitelné).

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl důkazy z publikací na podporu použití teikoplaninu v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léky, např. aminoglykosidy. Výbor CHMP proto souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci, aby se teikoplanin v případě potřeby používal v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léky, jak je uvedeno v křížovém odkaze v bodě 4.4.

- **Peritonitida spojená s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD)**

Existují důkazy naznačující, že teikoplanin je v této indikaci účinný. V Cochraneově metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých a dětí s peritonitidou spojenou s CAPD byla u režimů založených na glykopeptidech vyšší pravděpodobnost úplného uzdravení a selhání primární léčby u teikoplaninu bylo méně pravděpodobné než u vankomycinu, ačkoli se míry primární odpovědi ani recidivy nelišily u intraperitoneálních režimů založených na glykopeptidech v porovnání s režimy, v rámci kterých jsou podávány cefalosporiny první generace (Wiggins a kol. 2008)¹. Při zvážení veškerých dostupných informací souhlasí výbor CHMP s tím, že tato indikace by měla ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku zůstat.

Profylaxe infekcí způsobených grampozitivními mikroorganismy

Byly provedeny čtyři komparativní studie profylaxe.

Studie provedené na podporu profylaktického použití v kardiovaskulární chirurgii naznačují, že teikoplanin nebyl při prevenci pooperačních infekcí účinný.

Indikace profylaktického použití teikoplaninu v ortopedické chirurgii nebyla dostatečně zdůvodněna. Údaje nejsou považovány za dostatečně přesvědčivé, protože se jednalo o otevřené komparativní studie, které neprokázaly, že by byl teikoplanin lepší než srovnávací léky. Výbor CHMP tudíž nepovažoval indikaci profylaktického použití teikoplaninu za přijatelnou.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu použití teikoplaninu při prevenci infekční endokarditidy.

Z výsledků studií vyplývá, že by teikoplanin mohl být užitečný v rámci profylaxe ve stomatochirurgii. Podle sdělení držitele rozhodnutí o registraci však tato indikace není doporučena v současných

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

pokynech týkajících se léčby infekční endokarditidy, výbor CHMP proto považoval odstranění této indikace za přijatelné.

Léčba průjmu a kolitidy souvisejících s infekcí způsobenou bakterií *Clostridium difficile*

V programu klinického vývoje teikoplaninu byly provedeny tři otevřené nekontrolované studie s intravenózní formou teikoplaninu podávaného perorálně u průjmu spojeného s použitím antibiotik (AAD) a u pseudomembranózní kolitidy (PMC) způsobené bakterií *C. difficile*. Celkem (sdružené údaje) bylo léčeno 72 epizod infekce u 71 dospělých pacientů. Výsledky z těchto tří studií ukazují, že teikoplanin dosáhl obecné míry klinické a bakteriologické odpovědi celkem u 90 % pacientů s pozitivními kulturami a toxiny. Ve studii DRC342-DLI073 byla zkoumána farmakokinetika teikoplaninu pro léčbu infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile*. Tuto indikaci považoval výbor CHMP za přijatelnou, protože se teikoplanin zřejmě nevstřebává ve větší míře v gastrointestinálním traktu.

Pediatrická populace

Bod 4.1 souhrnu údajů o přípravku nezahrnuje pediatrickou populaci ve všech členských státech. Ve většině z nich je dávkování u dětí a novorozenců zařazeno do bodu 4.2.

Údaje o dětech léčených pomocí specifických pediatrických protokolů pocházejí ze čtyř klinických studií a jedné studie, která zahrnovala 7 novorozenců. Tyto studie byly malého rozsahu a klinické zkušenosti s teikoplaninem u novorozenců, kojenců a dětí jsou omezené. Dostupné údaje nicméně naznačují, že teikoplanin podávaný intravenózně nebo intramuskulárně v dávce 10 mg/kg každých 12 hodin s četností 1–5 dávek (počáteční dávkování) a poté 6 až 10 mg/kg jednou denně je účinný při léčbě gram pozitivních infekcí, jako je septikemie, infekce kůže a měkkých tkání, infekce kostí a kloubů, infekce dolních dýchacích cest a neutropenie a horečky u dětí. Ve shodě se studiemi u dospělých byla míra klinického vyléčení > 80 %.

Protože teikoplanin se již u dětí ve většině členských států používá a klinické pokyny jeho použití u dětí doporučují, výbor CHMP indikaci použití teikoplaninu u dětí i novorozenců a kojenců podpořil.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Dávkování

Antimikrobiální aktivita teikoplaninu závisí zřejmě na tom, aby byly průběžné koncentrace vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) konkrétních patogenů, a také závisí na délce období, po které průběžné koncentrace zůstávají vyšší než MIC. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby byla průběžná koncentrace v plazmě u většiny infekcí udržována na úrovni 10 mg/l (měřeno vysoce účinnou kapalinovou chromatografií) a aby se u endokarditidy, septické artritidy a osteomyelitidy v případě závažných infekcí zohlednily vyšší koncentrace 15 až 30 mg/l.

Na základě simulačních metod Monte Carlo, které provedl Yamada a kol.², navrhl držitel rozhodnutí o registraci pro většinu infekcí počáteční dávku 6 mg/kg dvakrát denně ve třech podáních a dávku 12 mg/kg dvakrát denně ve třech až pěti podáních u infekcí kostí a kloubů a infekční endokarditidy. Počáteční dávka 12 mg/kg dvakrát denně je v souladu s dávkou, která je v současné době doporučena v souhrnu údajů o přípravku ve Francii a Finsku. Do bodů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku bylo zařazeno upozornění, že vzhledem k možným nežádoucím účinkům je nutno sledovat pacienty, kterým se podává dávka vyšší než 12 mg/kg dvakrát denně.

² Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (2012) 344– 348.

Protože existují pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s požadavkem výboru CHMP týkajícím se provedení vhodné peregistrační studie bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti vyšší počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Držitel rozhodnutí o registraci také souhlasil s požadavkem výboru CHMP, aby předložil plán řízení rizik (v němž bude zahrnut i protokol studie PASS), zejména s odpovídajícím zaměřením na významné možné riziko zvýšené četnosti nefrotoxicity a dalších závažných nežádoucích účinků u počátečních dávek 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den).

V některých členských státech je běžnou praxí udržovací dávka 6-12 mg/kg v závislosti na typu infekce: 6 mg/kg u komplikovaných infekcí kůže, měkkých tkání a močových cest a u pneumonie a 12 mg/kg u infekcí kostí a kloubů a u endokarditidy.

Celková délka léčby teikoplaninem nebyla přesně stanovena, protože je nutno léčbu upravit individuálně podle typu základního onemocnění a závažnosti infekce, podle klinické odpovědi pacienta a podle dalších faktorů, jako je věk a funkce ledvin pacienta. Výbor CHMP usoudil, že minimální délka léčby u infekční endokarditidy by měla činit 21 dní a že by léčba neměla trvat déle než 4 měsíce.

Způsob podání

Ačkoli nebyly předloženy farmakokinetické důkazy, považoval výbor CHMP zdůvodnění podávání bolusu alternativně k třicetiminutové infuzi pro usnadnění podávání v ambulantních podmínkách za přijatelné. Přípravek Targocid se nepodává intraventrikulárně, což je uvedeno ve zvláštním upozornění v bodě 4.4.

Měření sérové koncentrace

Informace o měření průběžných sérových koncentrací teikoplaninu pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) a metody fluorescenční polarizační imunoanalýzy (FPIA) považoval výbor CHMP za přijatelné. Protože je navrhováno, aby byla počáteční dávka podávána třikrát až pětkrát, je v souhrnu údajů o přípravku uvedeno, že by se průběžné sérové koncentrace měly po ukončení počátečního dávkovacího režimu sledovat. Měření průběžných sérových koncentrací se také doporučuje minimálně jednou týdně během udržovací léčby.

Pediatrická populace

Ve čtyřech zveřejněných studiích z výchozí dokumentace se režimy dávkování teikoplaninu pohybovaly v jednotlivých studiích od 6 mg/kg jednotky dávky až po počáteční dávku 10 mg/kg každých 12 hodin ve 3 dávkách s následnou denní udržovací dávkou 10 mg/kg.

Ačkoli nebylo provedeno žádné farmakokinetické/farmakodynamické (PK-PD) modelování, je navrhované dávkování u dětí odvozeno ze simulací Monte Carlo, které provedl Lucas a kol. v roce 2004³ a Reed v roce 1997⁴ a které považoval výbor CHMP za přijatelné.

Dospělí a starší pacienti s poruchou funkce ledvin

Byl zařazen požadavek na úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin od čtvrtého dne léčby teikoplaninem.

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, a kol. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. Pharm Res 2004; 21: 2064-71.

⁴ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, a kol. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 789-96.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Držitel rozhodnutí o registraci pozměnil bod 4.3 pouze tak, že zařadil hypersenzitivitu na teikoplanin (nebo na kteroukoli pomocnou látku).

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro sjednocené souhrny údajů o přípravku znění základního bezpečnostního profilu (CSP) v současnosti schváleného v kontextu postupu společné přípravy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) č. GR/H/PSUR/0001/001. Veškeré důležité informace o bezpečnosti, které byly zařazeny do souhrnu údajů o přípravku, byly seřazeny podle významnosti: hypersenzitivní reakce, reakce spojené s infuzí (syndrom červeného muže), závažné bulózní reakce (včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)), upozornění týkající se možných nežádoucích účinků při vyšší počáteční dávce 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), trombocytopenie, nefrotoxicita, ototoxicita a superinfekce. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pozměnit upozornění na hypersenzitivní reakce za účelem zohlednění smrtelných případů, které byly hlášeny, a za účelem zdůraznění možnosti zkřížené hypersenzitivity s vankomycinem. Výbor CHMP tento návrh přijal. Nebyly zjištěny žádné údaje podporující zařazení tvrzení „křeče po intraventrikulárním podání“. Přesto bylo do tohoto bodu přidáno upozornění, že „teikoplanin by neměl být podáván intraventrikulárně“.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku byla zahrnuta i absence interakcí mezi teikoplaninem a dalšími antibiotiky, antihypertenzivy a kardiotropními, antidiabetickými a anestetickými léky.

Držitel rozhodnutí o registraci neprovedl žádné farmakokinetické studie interakcí léků s teikoplaninem a z literatury nebyly získány žádné zveřejněné údaje. Držitel rozhodnutí o registraci připojil do souhrnu údajů o přípravku vyjádření týkající se chybějících studií zaměřených konkrétně na interakce a výbor CHMP tuto změnu schválil.

V případě interakcí s teikoplaninem je známo, že vzhledem k potenciálu nárůstu nežádoucích účinků by měl být teikoplanin podáván se zvýšenou pozorností pacientům, kterým jsou souběžně podávány nefrotoxické či ototoxické léky, např. aminoglykosidy, amfotericin B, cyklosporin a furosemid. Zařazení této informace do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, navržené držitelem rozhodnutí o registraci, považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Držitel rozhodnutí o registraci sjednotil text takovým způsobem, aby byl v souladu se základním bezpečnostním profilem a s pokynem výboru CHMP pro hodnocení rizik léčivých přípravků spojených s reprodukcí a kojením u člověka: od údajů k označení (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From Data to labelling*) (EMA/CHMP/203927/2005). Žadatel nepředložil údaje, které by prokazovaly absenci účinku u kojených novorozenců či dětí, proto byla odstraněna věta „Nepředpokládají se účinky na kojené novorozence/děti, protože teikoplanin se perorálně nevstřebává“. V souladu s pokynem výboru CHMP a pokynem pro souhrn údajů o přípravku uvedl žadatel také informace týkající se fertility.

Výbor CHMP považoval navrhované znění za přijatelné.

Bod 4.7 - Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Znění základního bezpečnostního profilu schválené během postupu společné přípravy PSUR (GR/H/PSUR/0001/001) považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky uvedené v základním bezpečnostním profilu schváleném během postupu společné přípravy PSUR č. (GR/H/PSUR/0001/001) byly zařazeny do bodu 4.8 navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, přičemž byly použity preferované termíny MedDRA a klasifikace podle tříd orgánových systémů.

Četností veškerých uvedených nežádoucích účinků byly vypočteny pomocí údajů z výsledků interních klinických studií použitých pro původní předložení žádosti. Tyto četnosti byly zpracovány do základního bezpečnostního profilu během postupu společné přípravy PSUR č. GR/H/PSUR/0001/001, což členské státy akceptovaly. Výbor CHMP považoval navrhovaný sjednocený souhrn údajů o přípravku zohledňující změny za přijatelný.

Držitel rozhodnutí o registraci se zabýval také vlivem vyšší počáteční dávky (podle návrhu v bodě 4.2) na případný výskyt nežádoucích účinků léčivého přípravku. Protože tato počáteční dávka 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den) není dobře zavedena, bylo do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku zařazeno jednoznačné tvrzení, že vzhledem k možným nežádoucím účinkům je nutno sledovat zvláště pacienty, jimž jsou podávány vyšší dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Dále, jak je uvedeno výše, byl držitel rozhodnutí o registraci také požádán, aby provedl vhodnou poregistrační studii bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti této vyšší dávky.

Bod 4.9 – Předávkování

V dospělé populaci nebyly zjištěny žádné nové zvláštní reakce vyvolané předávkováním teikoplaninem. V pediatrické populaci nebyly u většiny případů předávkování teikoplaninem hlášeny nežádoucí účinky; neklid a zvracení jsou zkrasleny souběžnou léčbou nebo klinickým stavem. Znění základního bezpečnostního profilu schválené během postupu společné přípravy PSUR (č. GR/H/PSUR/0001/001) považoval výbor CHMP za přijatelné.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Antibakteriální spektrum bylo aktualizováno podle poznámky k pokynu výboru CHMP pro hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CHMP/EWP/588/95 rev 2).

V současné verzi hraničních hodnot MIC dle EUCAST byla snížena hraniční hodnota rezistence vůči *Staphylococcus aureus* na > 2 mg/ml, aby nedošlo k hlášení izolátů *Staphylococcus aureus* středně rezistentních vůči glykopeptidům (GISA), protože závažné infekce způsobené GISA izoláty nejsou léčitelné vyššími dávkami vankomycinu či teikoplaninu.

Hraniční hodnota rezistence bakterie *Enterococcus spp.* vůči teikoplaninu byla snížena na > 2 mg/ml, aby se předešlo chybným hlášením izolátů s rezistencí zprostředkovanou genem vanA. Hraniční hodnota rezistence u koaguláza-negativních stafylokoků (CoNS) činí > 4 mg/ml.

Mikrobiální spektrum teikoplaninu zahrnuje stafylokoky, včetně *Staphylococcus aureus*, které jsou citlivé nebo rezistentní vůči methicilinu, *Streptococcus pneumoniae* a další streptokoky, zejména *Streptococcus pyogenes*, streptokoky ze skupiny *Viridans* a *Enterococcus faecalis*.

Nedávné studie času nezbytného k usmrcení bakterií potvrzují, že baktericidní aktivita teikoplaninu *in vitro* je optimálně testována podle pokynů CLSI s tolerancí vymezenou na 24 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sjednocení bodu věnovaného farmakokinetickým vlastnostem v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím teikoplanin je založeno na údajích poprvé uvedených ve výchozí žádosti o registraci a dále na novějších údajích získaných na základě prozkoumání literatury. Obecný formát navrhovaný držitelem rozhodnutí o registraci je v souladu s pokynem EU pro souhrn údajů o přípravku, a výbor CHMP ho tudíž považoval za přijatelný. Zahrnuta byla i linearita farmakokinetiky a rovněž tvrzení týkající se zvláštních skupin populace v souladu s výše uvedeným pokynem EU.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Navrhovaný sjednocený souhrn údajů o přípravku byl doplněn o další informace týkající se cílových orgánů a reprodukční toxicity. Uváděné předklinické údaje týkající se bezpečnosti podporují tyto navrhované dodatky a jsou předloženy v rámci odborné zprávy o toxikologické a farmakologické dokumentaci. Na žádost výboru CHMP byly zařazeny další změny znění bodu týkající se reprodukční toxicity.

Příbalová informace

Na základě všech změn v souhrnu údajů o přípravku bylo provedeno několik odpovídajících změn v příbalové informaci. Byl proveden test srozumitelnosti, který byl předložen během postupu přezkoumání. Konečné znění příbalové informace bylo odsouhlaseno výborem CHMP.

Opatření k minimalizaci rizik

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS)

Protože existují pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den), požádal výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci o provedení vhodné poregistrační studie bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti vyšší počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Tato poregistrační studie bezpečnosti je uložena jako jedna z podmínek registrace.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží protokol studie k posouzení Evropské agentuře pro léčivé přípravky a Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) v souladu s požadavky modulu GVP VIII (dodatek I). Protokoly, souhrny a závěrečné zprávy o studii se předloží ve formátu stanoveném v příloze III prováděcího nařízení Komise (EU) č. 520/2012. Protokol studie se zanesou do elektronického registru poregistračních studií EU (registr EU PAS) před zahájením sběru údajů.

Protokol této neinterventní poregistrační studie bezpečnosti se předloží do 2 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise.

Plán řízení rizik (RMP)

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby do 6 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise předložil plán řízení rizik, který by se odpovídajícím způsobem zaměřil na významná možná rizika, zejména na zvýšenou četnost nefrotoxicity a dalších závažných nežádoucích účinků u počáteční dávky 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den). Protokol poregistrační studie bezpečnosti by měl být rovněž zařazen do plánu řízení rizik.

Zdůvodnění změny podmínek registrace

Závěrem lze konstatovat, že na základě posouzení návrhů předložených držitelem rozhodnutí o registraci a diskusí v rámci výboru schválil výbor CHMP sjednocené informace o přípravku Targocid a souvisejících názvů, která sestává ze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace.

Schválen byl také sjednocený modul 3.

Na základě výše uvedených skutečností považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik přípravku Targocid a souvisejících názvů za příznivý a domnívá se, že sjednocené dokumenty obsahující informace o přípravku mohou být schváleny.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,

- výbor zvážil zjištěné rozdíly v informacích o přípravku Targocid a souvisejících názvů v bodech terapeutické indikace, dávkování a způsob podání, kontraindikace a zvláštní upozornění a opatření pro použití a rovněž ve zbývajících bodech souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal dostupné údaje, které předložil držitel rozhodnutí o registraci a které pocházejí z existujících klinických studií, údaje z farmakovigilančních studií a z publikované literatury, které odůvodňují navrhované sjednocení souhrnu údajů o přípravku,
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek registrace přípravku Targocid a souvisejících názvů (viz příloha I). Příslušný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP dále doporučil podmínky registrace, které jsou uvedeny v příloze IV.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka:

Toto SPC, označení na obalu a příbalová informace je verze platná v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise kompetentní autority členského státu ve spojení s referenčním členským státem zaktualizují informace přípravku, jak je požadováno. Proto toto SPC, označení na obalu a příbalová informace nemusí nutně představovat aktuální text.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 100 mg, což odpovídá více než 100 000 IU.
Po rekonstituci obsahuje roztok teicoplaninum 100 mg v 1,5 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 200 mg, což odpovídá více než 200 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 200 mg ve 3 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 400 mg, což odpovídá více než 400 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 400 mg ve 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní nebo perorální roztok

Prášek pro injekční/infuzní nebo perorální roztok

Prášek pro injekční/infuzní nebo perorální roztok: porézní krémově bílá homogenní hmota
Rozpouštědlo: čirá, bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) je indikován u dospělých a dětí od narození k parenterální léčbě níže uvedených infekcí (viz body 4.2, 4.4. a 5.1):

- komplikované infekce kůže a měkkých tkání,
- infekce kostí a kloubů,
- nozokomiální pneumonie,
- získaná komunitní pneumonie,
- komplikované infekce močových cest,
- infekční endokarditida,

- peritonitida spojená s chronickou ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD),
- bakteremie, která se vyskytuje ve spojitosti s některou z indikací vyjmenovaných výše.

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) je rovněž indikován jako alternativní perorální léčba průjmů a kolitidy spojených s infekcí *Clostridium difficile*.

Pokud je to vhodné, měl by být teikoplanin podáván v kombinaci s dalšími antibiotiky.

Je zapotřebí vzít v úvahu oficiální doporučení pro používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a doba trvání léčby má být upravena dle typu a závažnosti základní infekce, klinické odpovědi pacienta a faktorů na straně pacienta, jako je věk a funkce ledvin.

Měření koncentrací v séru

Po dokončení úvodního dávkování je zapotřebí monitorovat nejnižší sérové koncentrace teikoplaninu v ustáleném stavu pro ověření, že bylo dosaženo nejnižší účinné koncentrace v séru:

- u většiny gram pozitivních infekcí mají být nejnižší hladiny teikoplaninu alespoň 10 mg/l při stanovení metodou HPLC (High Performance Liquid Chromatography), nebo nejméně 15 mg/l při měření metodou FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay).
- u endokarditidy a ostatních závažných infekcí mají být nejnižší hladiny teikoplaninu 15-30 mg/l při stanovení HPLC, nebo 30-40 mg/l při použití metody FPIA.

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

Dospělí a starší pacienti s normální funkcí ledvin

Indikace	Úvodní dávka		Udržovací dávka	
	Úvodní dávkování	Nejnižší koncentrace ve dnech 3 až 5	Udržovací dávka	Nejnižší koncentrace v udržovací fázi
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání - Pneumonie - Komplikované infekce močových cest	400 mg intravenózně nebo intramuskulárně (odpovídá přibližně 6 mg/kg tělesné hmotnosti) každých 12 hodin, 3 aplikace	>15 mg/l ¹	6 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	>15 mg/l ¹ jednou týdně
- Infekce kostí a kloubů	800 mg intravenózně (odpovídá přibližně 12 mg/kg tělesné hmotnosti) každých 12 hodin, 3 až 5 aplikací	>20 mg/l ¹	12 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	>20 mg/l ¹
- Infekční endokarditida	800 mg intravenózně	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg tělesné hmotnosti	>30 mg/l ¹

Indikace	Úvodní dávka		Udržovací dávka	
	Úvodní dávkování	Nejnižší koncentrace ve dnech 3 až 5	Udržovací dávka	Nejnižší koncentrace v udržovací fázi
	(odpovídá přibližně 12 mg/kg tělesné hmotnosti) každých 12 hodin, 3 až 5 aplikací		intravenózně nebo intramuskulárně jednou denně	

¹ měřeno pomocí FPIA

Trvání léčby

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

Kombinovaná léčba

Teicoplanin má omezené spektrum antibakteriální aktivity (grampozitivní bakterie). Není vhodné používat jej jako jediný přípravek pro léčbu některých infekcí, pokud není patogen již známý a citlivý na teikoplanin, nebo pokud není zřejmé, že léčba teikoplaninem by pro nejpravděpodobnější patogen(y) byla vhodná.

Průjem a kolitida spojená s infekcí Clostridium difficile

Doporučená dávka je 100-200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 7 až 14 dní.

Starší populace

Při normální funkci ledvin není úprava dávky nutná (viz níže).

Dospělí a starší pacienti s poruchou funkce ledvin

Do čtvrtého dne léčby není zapotřebí upravovat dávku, po této době se má dávka upravit tak, aby se udržovala nejnižší koncentrace v séru na hladině alespoň 10 mg/l.

Po čtvrtém dnu léčby:

- U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-80 ml/min): udržovací dávka je snížena na polovinu, tj. podává se buď jedna dávka obden, nebo poloviční dávka jednou denně.
- U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) a u pacientů na hemodialýze: udržovací dávka je snížena na třetinu, tj. podává se buď jedna dávka každý třetí den, nebo třetinová dávka jednou denně.

Teicoplanin nelze odstranit z organismu hemodialýzou.

Pacienti s chronickou ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD)

Po jednorázové intravenózní úvodní dávce 6 mg/kg tělesné hmotnosti se v prvním týdnu léčby podává 20 mg/l v každém vaku dialyzačního roztoku, ve druhém týdnu 20 mg/l v každém druhém vaku a ve třetím týdnu 20 mg/l pouze ve vaku aplikovaném přes noc.

Pediatrická populace

Doporučení pro dávkování jsou stejná pro dospělé i děti od 12 let.

Novorozenci a kojenci do věku 2 měsíců:

Úvodní dávka

Jedna jednorázová dávka 16 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze první den léčby.

Udržovací dávka

Jedna jednorázová dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze jednou denně.

Děti (2 měsíce až 12 let):

Úvodní dávka

Jedna jednorázová dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze každých 12 hodin, opakuje se 3x.

Udržovací dávka

Jedna jednorázová dávka 6-10 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná formou intravenózní infuze jednou denně.

Způsob podání

Teikoplanin se podává intravenózní nebo intramuskulární cestou. Intravenózní injekci je třeba podat buď jako bolus během 3-5 minut nebo jako 30minutovou infuzi.

U novorozenců je možné jen infuzní podání.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na teikoplanin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Při podávání teikoplaninu byly hlášeny závažné život ohrožující hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok), v některých případech fatální. Pokud dojde k alergické reakci na teikoplanin, je nutné léčbu ihned ukončit a okamžitě zahájit odpovídající léčbu.

Teikoplanin musí být podáván s opatrností pacientům se známou přecitlivělostí na vankomycin, protože může dojít ke zkříženým hypersenzitivním reakcím, jako je např. fatální anafylaktický šok.

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

Reakce spojené s infuzí

Vzácně byl pozorován (dokonce po první dávce) syndrom červeného muže (red man syndrome) (soubor příznaků zahrnující svědění, kopřivku, erytém, angioneurotický edém, tachykardii, hypotenzi, dušnost). Po zastavení nebo zpomalení infuze mohou tyto příznaky odeznít. Reakce spojené s infuzí se mohou zmírnit, pokud není denní dávka podávána jako bolus, ale formou 30minutové infuze.

Závažné bulózní reakce

Při použití teikoplaninu byly hlášeny život ohrožující nebo dokonce fatální kožní reakce: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se objeví známky či příznaky SJS nebo TEN (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi), musí být léčba teikoplaninem okamžitě ukončena.

Spektrum antibakteriální aktivity

Teikoplanin má omezené spektrum antibakteriální aktivity (grampozitivní bakterie). Není vhodné používat jej jako jediný přípravek pro léčbu některých infekcí, pokud není patogen již známý a citlivý na teikoplanin, nebo pokud není zřejmé, že léčba teikoplaninem by byla z hlediska nejpravděpodobnějšího patogenu(ů) vhodná.

Pro účelné používání teikoplaninu je třeba vzít v úvahu spektrum antibakteriální aktivity, bezpečnostní profil a dostupnost standardní antibakteriální léčby pro konkrétního pacienta. Na tomto základě se očekává, že teikoplanin bude ve většině případů používán k léčbě závažných infekcí u pacientů, kde je standardní antibakteriální léčba považována za nevhodnou.

Režim úvodního dávkování

Vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti je zapotřebí pečlivě monitorovat nežádoucí účinky u pacientů, jimž je podáván teikoplanin v dávkách 12 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně. V tomto dávkovacím režimu mají být kromě doporučeného periodicky opakovaného hematologického vyšetření kontrolovány také hodnoty kreatininu v krvi.

Teikoplanin se nemá podávat intraventrikulárně.

Trombocytopenie

Při podávání teikoplaninu byla hlášena trombocytopenie. Doporučuje se během léčby provádět pravidelné hematologické kontroly včetně kompletního krevního obrazu.

Nefrotoxicita

U pacientů léčených teikoplaninem bylo hlášeno selhání ledvin (viz bod 4.8). Pacienti s renální insuficiencí a/nebo pacienti léčení teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jiným léčivým přípravkem, který má nefrotoxický potenciál (aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin a cisplatina) mají být pečlivě monitorováni, a to včetně audiometrického vyšetření.

Protože je teikoplanin vylučován převážně ledvinami, musí být jeho dávka upravena u pacientů s poruchami funkce ledvin (viz bod 4.2).

Ototoxicita

U pacientů léčených teikoplaninem byla stejně jako u jiných glykopeptidů hlášena ototoxicita (hluchota a tinitus) (viz bod 4.8). Pacienti, u nichž se během léčby teikoplaninem objeví známky a příznaky poruchy sluchu nebo onemocnění vnitřního ucha, mají být pečlivě vyšetřeni a kontrolováni, zejména pokud je léčba dlouhodobá nebo v případě poruchy funkce ledvin. Pacienti léčení teikoplaninem v kombinaci nebo následně po léčbě jiným léčivým přípravkem, který má známý neurotoxický/ototoxický potenciál (aminoglykosidy, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová) je třeba pečlivě monitorovat a zhodnotit přínos léčby teikoplaninem v případě zhoršení sluchu.

S mimořádnou opatrností je třeba postupovat při podávání teikoplaninu pacientům, kteří potřebují současnou léčbu ototoxickými/nefrotoxickými léčivými přípravky, u nichž se doporučuje pravidelně provádět hematologická vyšetření a funkční testy jater a ledvin.

Superinfekce

Především dlouhodobé podávání teikoplaninu může stejně jako jiných antibiotik vést k přerůstání rezistentních organismů. Pokud se během léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout příslušná opatření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Teikoplanin a roztoky aminoglykosidů nejsou kompatibilní a nesmí být smíchány do injekcí, přesto je lze společně použít v dialyzačních roztocích a mohou být bez omezení použity při léčbě peritonitidy související s CAPD.

Teikoplanin má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů léčených současně přípravky s nefrotoxickým nebo ototoxickým potenciálem. Jedná se o léčivé přípravky, jako jsou aminoglykosidy, kolistin, amfotericin B, cyklosporin, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (viz bod 4.4). Není však důkaz o synergické toxicitě těchto přípravků s teikoplaninem.

V klinických studiích byl teikoplanin podáván mnoha pacientům, kteří byli bez nežádoucích interakcí léčení různými léčivými přípravky včetně dalších antibiotik, antihypertenziv, anestetik, kardiak a antidiabetik.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o použití teikoplaninu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek (viz bod 5.3): u potkanů byl zvýšený výskyt narození mrtvých mláďat a zvýšení neonatální mortality. Potenciální riziko u lidí není známo.

Teikoplanin proto nemá být v těhotenství používán, jestliže to není zcela nezbytné. Nelze vyloučit potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin plodu (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda teikoplanin přechází do mateřského mléka. Není známo, zda teikoplanin prochází u zvířat do mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat/přestat s kojením, či pokračovat/přestat s léčbou teikoplaninem, je nutno vzít v úvahu výhody kojení pro dítě a přínos léčby teikoplaninem pro matku.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádné poruchy fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) mají malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Teikoplanin může způsobit závratě a bolesti hlavy. Schopnost řídit a obsluhovat stroje tak může být ovlivněna. Pacienti, u kterých se projeví tyto nežádoucí účinky, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly s větší incidencí než placebo a u více než jednoho pacienta. Četnost výskytu je definována následující konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Pokud je teikoplanin podáván v dávkách 12 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně, mají být nežádoucí účinky monitorovány (viz bod 4.4).

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Absces		Superinfekce (prerůstání necitlivých organismů)
Poruchy krve a lymfatické tkáně		Leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie			Agranulocytóza, neutropenie
Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce (anafylaxe) (viz bod 4.4)			Anafylaktický šok (viz bod 4.4)

Třídy orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému		Závratě, bolest hlavy			Záchvaty
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota, ztráta sluchu (viz bod 4.4), tinitus, vestibulární poruchy			
Cévní poruchy		Flebitida			Tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus			
Gastrointestinální poruchy		Průjem, zvracení nauzea			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, erytém, pruritus		Syndrom červeného muže (např. zčervenání v horní polovině těla) (viz bod 4.4).		Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, angioedém, exfoliativní dermatitida, kopřivka (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená hladina kreatininu v krvi			Selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, pyrexie				Absces v místě vpichu, zimnice (třesavka)
Vyšetření		Zvýšené hladiny transamináz (přechodné abnormality transamináz), zvýšená hladina alkalické fosfatázy (přechodná abnormalita alkalické fosfatázy), zvýšená hladina kreatininu v krvi (přechodné zvýšení sérového kreatininu)			

4.9 Předávkování

Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného podání nadměrných dávek pediatrickým pacientům. V jednom případě došlo k agitovanosti u 29denního novorozence, kterému bylo intravenózně podáno 400 mg teikoplaninu (95 mg/kg).

Léčba

Léčba předávkování teikoplaninem je symptomatická.

Teikoplanin nelze odstranit hemodialýzou a peritoneální dialýzou pouze pomalu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glykopeptidová antibiotika, ATC kód: J01XA 02

Mechanismus účinku

Teikoplanin inhibuje růst citlivých organismů interferencí s biosyntézou buněčné stěny v místě odlišném od místa působení beta-laktamů. Syntéza peptidoglykanu je blokována specifickou vazbou D-alanyl-D-alaninových zbytků.

Mechanismus rezistence

Rezistence na teikoplanin může vycházet z následujících mechanismů:

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

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

Testování hraničních hodnot citlivosti

V tabulce níže jsou uvedeny tzv. MIC breakpointy (hraniční hodnoty hodnoty pro minimální inhibiční koncentrace) podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), verze 3.1 z 11. února 2013:

Mikroorganismus	Citlivý	Rezistentní
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Koaguláza-negativní stafylokoky ^a	≤4 mg/l	>4 mg/ml
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/ml
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G) ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Viridující streptokoky ^b	≤2 mg/l	>2 mg/ml
Grampozitivní anaerobní organismy s výjimkou <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
hraniční hodnoty PK/PD (druhově nespecifické) ^{c,d}	IE	IE

Mikroorganismus	Citlivý	Rezistentní
<p><i>a</i> Hodnoty MIC glykopeptidů závisejí na použité metodě a mají být stanoveny metodou mikroředění kultur v tekuté půdě (metoda bujónového mikroředění) (ISO 20776). <i>S. aureus</i> s hraničními hodnotami MIC pro vankomycin 2 mg/ml, jsou na hranici distribuce MIC divokých typů a klinická odpověď může být oslabena. Hraniční hodnota rezistence pro <i>S. aureus</i> byla snížena na 2 mg/ml, aby se předešlo hlášení intermediárně citlivých GISA izolátů, neboť závažné infekce GISA izoláty není možné léčit zvýšením dávek vankomycinu ani teikoplaninu.</p> <p><i>b</i> Izoláty s MIC hodnotami nad hraniční hodnotou pro citlivost jsou velmi vzácné, nebo ještě nebyly objeveny. Identifikaci a stanovení mikrobiální citlivosti u těchto izolátů je třeba opakovat, a pokud bude výsledek potvrzen, izolát musí být odeslán do referenční laboratoře. Pokud je prokázána klinická odpověď na potvrzené izoláty s MIC nad současnou hraniční hodnotou pro rezistenci mají být hlášeny jako rezistentní.</p> <p><i>c</i> IE („insufficient evidence“) značí, že není k dispozici dostatek důkazů o tom, že je daný kmen dobrým cílem pro léčivou látku.</p> <p><i>d</i> je možné hlásit MIC s komentářem, avšak bez vedlejší kategorizace S, I nebo R.</p>		

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Antimikrobiální aktivita teikoplaninu v zásadě závisí na době, po kterou je hladina léčivé látky vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) patogenu.

Citlivost

Prevalence rezistence se může u některých kmenů lišit v čase a v závislosti na geografickém území, takže je vhodné získat místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je to nutné, doporučuje se obrátit se na odborníka v případech, kdy je lokální výskyt rezistentních kmenů takový, že je účinnost přípravku u některých typů infekcí sporná.

Běžně citlivé mikroorganismy

Aerobní grampozitivní bakterie

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (včetně kmenů rezistentních na methicilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Skupina C a G streptokoků)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridující streptokoky^{a,b}

Anaerobní grampozitivní bakterie

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Mikroorganismy s potenciálně problematickou získanou rezistencí

Aerobní grampozitivní bakterie

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Inherentně rezistentní bakterie

Všechny gramnegativní bakterie

Jiné bakterie

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

- a V době publikování tabulky nebyly k dispozici aktuálně platné údaje. Dle primární literatury, standardních publikací a doporučení pro léčbu lze předpokládat citlivost.
- b Společný termín pro heterogenní skupinu streptokoků. Míra rezistence se může lišit podle konkrétního kmenu streptokoků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Teikoplanin se podává parenterálně (intravenózně nebo intramuskulárně). Po intramuskulárním podání je biologická dostupnost teikoplaninu (při srovnání s intravenózním podáním) téměř úplná (90 %). Po šesti intramuskulárních podáních 200 mg jednou denně je střední hodnota (SD) maximální koncentrace teikoplaninu (C_{max}) do 12,1 (0,9) mg/l a dochází k ní 2 hodiny po podání.

Po úvodní intravenózní dávce 6 mg/kg každých 12 hodin při 3 až 5 aplikacích jsou hodnoty C_{max} v rozmezí 60 až 70 mg/l a C_{min} jsou obvykle vyšší než 10 mg/l. Po úvodní intravenózní dávce 12 mg/kg každých 12 hodin při 3 aplikacích jsou odhadované střední hodnoty C_{max} kolem 100 mg/l a C_{min} kolem 20 mg/l.

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

Při perorálním podání teikoplaninu nedochází k jeho absorpci v gastrointestinálním traktu. Pokud je zdravým subjektům perorálně podáno 250 nebo 500 mg teikoplaninu v jednorázové dávce, není teikoplanin detekovatelný v séru ani v moči a vylučuje se v nezměněné formě stolicí (přibližně 45 % podané dávky).

Distribuce

K vazbě na proteiny lidského séra dochází v rozsahu 87,6 až 90,8 % bez jakýchkoli odchylek ve funkci koncentrace teikoplaninu. Teikoplanin se váže hlavně na lidský sérový albumin. Není distribuován do erytrocytů.

Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) se pohybuje v rozmezí 0,7 až 1,4 ml/kg. Nejvyšší hodnoty V_{ss} jsou pozorovány v nedávných studiích, kde byla doba odebrání vzorků delší než 8 týdnů. Teikoplanin je distribuován hlavně do plic, myokardu a kostní tkáně s poměrem tkáň/sérum větším než 1. V tekutině puchýřů, synoviální tekutině a peritoneální tekutině se poměr tkáň/sérum pohybuje mezi 0,5 – 1.

K eliminaci teikoplaninu z peritoneální tekutiny dochází ve stejné míře jako ze séra. U pleurální tekutiny a podkožní tukové tkáně jsou poměry tkáň/sérum mezi 0,2 a 0,5. Teikoplanin obtížně penetruje do mozkomíšního moku (MM).

Biotransformace

Hlavní sloučeninou nalézanou v plazmě a v moči je teikoplanin v nezměněné formě, což vypovídá o jeho minimálním metabolismu. Dva metabolity se tvoří pravděpodobně hydroxylací a představují 2 až 3 % podané dávky.

Eliminace

Nezměněný teikoplanin se vylučuje především ledvinami (80 % během 16 dnů), zatímco 2,7 % podané dávky přechází do stolice (prostřednictvím vylučování žluči) během 8 dnů po podání.

Eliminační poločas teikoplaninu se pohybuje mezi 100 až 170 hodinami v nejnovějších studiích, kde byl odběr krve uskutečněn v rozmezí 8 až 35 dní. Teikoplanin má nízkou celkovou clearance v rozmezí 10 až 14 ml/h/kg a renální clearance je v rozmezí 8 až 12ml/h/kg, což svědčí o vylučování především renálními mechanismy.

Linearita

V dávkovém rozpětí 2 až 25 mg/kg vykazoval teikoplanin lineární farmakokinetiku.

Zvláštní populace

- *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že teikoplanin je vylučován ledvinami, jeho vylučování klesá spolu se stupněm renálního poškození. Celková a renální clearance teikoplaninu závisí na clearance kreatininu.

- *Starší pacienti*

V populaci starších pacientů se farmakokinetika teikoplaninu nemění, pokud není porušena funkce ledvin.

- *Pediatrická populace*

Ve srovnání s dospělými pacienty byla pozorována vyšší celková clearance (15,8 ml/h/kg u novorozenců, 14,8 ml/h/kg v průměrném věku 8 let) a kratší poločas eliminace (40 hodin u novorozenců; 58 hodin u osmiletých dětí).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném parenterálním podávání potkanům a psům byly pozorovány účinky na ledviny, které závisely na dávce a byly reverzibilní. Studie zkoumající potenciál ototoxicity u morčat svědčí o tom, že mírná porucha kochleárních a vestibulárních funkcí je možná bez morfologického poškození.

U laboratorních potkanů nedošlo při podávání subkutánních dávek teikoplaninu až 40 mg/kg/den k ovlivnění fertility samců ani samic. Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zjištěny žádné malformace po subkutánním podání dávky až 200 mg/kg/den laboratorním potkanům a po intramuskulárním podání dávky až 15 mg/kg/den králíkům. U potkanů se však zvýšila incidence mrtvě narozených plodů při dávkách 100 mg/kg/den a vyšších a neonatální mortalita při dávkách 200 mg/kg/den. Tento účinek nebyl hlášen při dávkách 50 mg/kg/den. Perinatální a postnatální studie u potkanů neprokázaly žádný vliv na fertilitu F1 generace ani na přežívání a vývoj F2 generace po subkutánním podávání dávek až 40 mg/kg/den.

Teikoplanin nevykazuje žádný antigenní potenciál (u myší, morčat nebo králíků), genotoxicitu ani lokální dráždivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda na injekci

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

6.2 Inkompatibility

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

Je-li teikoplanin podáván v kombinaci s jinými antibiotiky, musí být přípravky podávány odděleně.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti prášku v originálním balení před otevřením:

3 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku připraveného dle doporučení byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Doba použitelnosti naředěného léčivého přípravku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku připraveného dle doporučení byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek v originálním balení před otevřením:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primární balení:

Lyofilizovaný léčivý přípravek je dodáván:

v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 8 ml pro 100 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím červeným plastovým krytem.

v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 10 ml pro 200 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím žlutým plastovým krytem.

v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 22 ml pro 400 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím zeleným plastovým krytem.

Voda na injekci je dodávána v bezbarvé ampulce z bezbarvého skla třídy I.

Velikosti balení:

Pro Targocid, prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

- 1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem
- 5x1 injekční lahvička s práškem a 5x1 ampulka s rozpouštědlem
- 10x1 injekční lahvička s práškem a 10x1 ampulka s rozpouštědlem
- 25x1 injekční lahvička s práškem a 25x1 ampulka s rozpouštědlem

Pro Targocid, prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

- 1 injekční lahvička s práškem
- 5x1 injekční lahvička s práškem
- 10x1 injekční lahvička s práškem
- 25x1 injekční lahvička s práškem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Viz Příloha I - Doplní se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Příprava rekonstituovaného roztoku:

- Pomalu vstříkněte veškerý objem dodaného rozpouštědla do lahvičky s práškem.
- Injekční lahvičku opatrně promíchejte rolováním mezi dlaněmi, dokud se prášek úplně nerozpustí. Jestliže je roztok napěněný, ponechte jej asi 15 minut stát. Smí být použit pouze čirý a nažloutlý roztok. Rekonstituovaný roztok bude obsahovat 100 mg teikoplaninu v 1,5 ml, 200 mg ve 3,0 ml a 400 mg ve 3,0 ml.

Nominální obsah teikoplaninu v injekční lahvičce	100 mg	200 mg	400 mg
Objem injekční lahvičky s práškem	8 ml	10 ml	22 ml
Objem rozpouštědla, které lze odebrat z ampulky s rozpouštědlem pro rekonstituci	1,7 ml	3,14 ml	3,14 ml
Objem obsahující nominální dávku teikoplaninu (natažený do 5 ml stříkačky jehlou o velikosti 23G)	1,5 ml	3,0 ml	3,0 ml

Příprava naředěného roztoku před infuzí:

Targocid smí být podáván v následujících infuzních roztocích:

- 0,9% izotonický fyziologický roztok
- Ringerův roztok
- Ringer-laktátový roztok
- 5% roztok dextrózy
- 10% roztok dextrózy
- roztok 0,18 % NaCl a 4 % roztok glukózy
- roztok 0,45 % NaCl a 5 % roztok glukózy
- roztok pro peritoneální dialýzu obsahující 1,36 % nebo 3,86 % roztok glukózy

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplň se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplň se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 100 mg, 200 mg a 400 mg / prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

teicoplaninum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 100 mg což odpovídá nejméně 100 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 100 mg v 1,5 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 200 mg což odpovídá nejméně 200 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 200 mg ve 3 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 400 mg což odpovídá nejméně 400 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 400 mg ve 3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo pro perorální roztok dále obsahuje: chlorid sodný, hydroxid sodný (pro úpravu pH).

Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem

5 injekčních lahviček s práškem a 5 ampulek s rozpouštědlem

10 injekčních lahviček s práškem a 10 ampulek s rozpouštědlem

25 injekčních lahviček s práškem a 25 ampulek s rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární, intravenózní nebo perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se na národní úrovni]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplň se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplň se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplň se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplň se na národní úrovni]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 100 mg, 200 mg a 400 mg / prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

[viz Příloha I- doplň se na národní úrovni]

teicoplaninum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 100 mg což odpovídá nejméně 100 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 100 mg v 1,5 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 200 mg což odpovídá nejméně 200 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 200 mg ve 3 ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 400 mg což odpovídá nejméně 400 000 IU.
Po rekonstituci roztok obsahuje teicoplaninum 400 mg ve 3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo pro perorální roztok dále obsahuje: chlorid sodný, hydroxid sodný (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

1 injekční lahvička s práškem

5 injekčních lahviček s práškem

10 injekčních lahviček s práškem

25 injekčních lahviček s práškem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární, intravenózní nebo perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUZITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE S PRÁŠKEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

teicoplaninum

Intramuskulární, intravenózní nebo perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

200 mg

400 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Targocid a přípravky souvisejících názvů
[viz Příloha I- doplň se na národní úrovni]

Intramuskulární, intravenózní nebo perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

3 ml

3 ml

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 100 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

Targocid a přípravky souvisejících názvů (viz Příloha I) 400 mg prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

teicoplaninum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Targocid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Targocid používat
3. Jak se Targocid používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Targocid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Targocid a k čemu se používá

Targocid je antibiotikum. Obsahuje léčivou látku, která se jmenuje teicoplanin. Působí tak, že zabíjí bakterie, které vyvolávají ve Vašem těle infekci.

Targocid se používá u dospělých a dětí (včetně novorozenců) k léčbě bakteriálních infekcí:

- kůže a podkožní tkáň – někdy zvané též „měkké tkáň“
- kostí a kloubů
- plic
- močových cest
- srdce – onemocnění někdy zvané endokarditida (zánět nitroblány srdeční)
- břišní stěny – peritonitida (zánět pobřišnice)
- krve, pokud k infekci dojde v důsledku kteréhokoli z výše uvedených stavů

Targocid je možné používat k léčbě některých infekcí vyvolaných bakterií *Clostridium difficile* ve střevě. Pro tento účel se roztok užívá ústy (perorálně).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Targocid používat

Nepoužívejte Targocid:

- jestliže jste alergický(á) na teikoplanin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru předtím, než Vám bude podán Targocid, pokud:

- jste alergický(á) na antibiotikum vankomycin
- trpíte zčervenáním v horní polovině těla (tzv. syndrom červeného muže)
- máte snížený počet krevních destiček (trombocytopenie)
- máte problémy s ledvinami
- užíváte další léky, které mohou zapříčinit problémy se sluchem a/nebo ledvinami. Možná budete muset podstoupit pravidelné krevní testy pro kontrolu správné funkce ledvin a/nebo jater (viz Další léčivé přípravky a Targocid).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru předtím, než Vám bude přípravek Targocid podán.

Vyšetření

Během léčby možná budete muset podstoupit testy pro kontrolu funkce ledvin a/nebo jater a/nebo sluchu. Je to pravděpodobnější, pokud:

- Vaše léčba trvá delší dobu
- máte problémy s ledvinami
- užíváte nebo byste mohl(a) užívat jiné léky, které mohou mít vliv na nervový systém, ledviny nebo sluch.

U osob, které užívaly přípravek Targocid dlouhou dobu, mohou bakterie, na které antibiotikum nepůsobí, růst rychleji než je obvyklé – toto bude Váš lékař kontrolovat.

Další léčivé přípravky a Targocid

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Targocid může ovlivnit účinek některých dalších léků. Stejně tak mohou mít jiné léky vliv na účinek přípravku Targocid.

Je zvláště důležité informovat lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru v případě, že užíváte následující léky:

- aminoglykosidy, protože se nesmí podávat v jedné injekci spolu s Targocidem. Rovněž mohou způsobit problémy se sluchem a/nebo s ledvinami.
- amfotericin B – přípravek na léčbu mykotických infekcí, který může zapříčinit problémy se sluchem a/nebo s ledvinami
- cyklosporin – lék, který ovlivňuje imunitní systém a může zapříčinit problémy se sluchem a/nebo s ledvinami
- cisplatina – přípravek k léčbě zhoubných nádorů, který může zapříčinit se sluchem a /nebo s ledvinami
- odvodňovací tablety (jako je furosemid) – tzv. diuretika, která mohou zapříčinit problémy se sluchem a/nebo s ledvinami.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), řekněte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře předtím, než Vám bude přípravek Targocid podán.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař rozhodne, zda Vám může být tento přípravek v těhotenství podán. Může existovat potenciální riziko problémů s vnitřním uchem či ledvinami.

Pokud kojíte, informujte svého lékaře před podáním tohoto přípravku. Lékař rozhodne, zda můžete během léčby přípravkem Targocid pokračovat v kojení.

Studie u zvířat neprokázaly žádné problémy s plodností.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Targocid Vás může bolet hlava nebo můžete mít závratě. Pokud se tyto potíže objeví, neříďte ani neosluhujte stroje.

Targocid obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na jednu injekční lahvičku, což znamená, že je v podstatě „bez obsahu sodíku“.

3. Jak se Targocid používá

Doporučená dávka přípravku je

Dospělí a děti (12 a více let) bez problémů s ledvinami

Infekce kůže a měkkých tkání, plic a močových cest

- úvodní dávka (množství pro první tři dávky): 400 mg (odpovídá 6 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti) každých 12 hodin formou injekce do žíly nebo do svalu
- udržovací dávka: 400 mg (odpovídá 6 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti) jednou denně formou injekce do žíly nebo do svalu

Infekce kostí a kloubů a infekce srdce

- úvodní dávka (množství pro první tři až pět dávek): 800 mg (odpovídá 12 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti) každých 12 hodin formou injekce do žíly nebo do svalu
- udržovací dávka: 800 mg (odpovídá 12 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti) jednou denně formou injekce do žíly nebo do svalu

Infekce vyvolané bakterií *Clostridium difficile*

Doporučená dávka je 100 až 200 mg perorálně, dvakrát denně po dobu 7 až 14 dní.

Dospělí a starší pacienti, kteří mají problémy s ledvinami

Máte-li problémy s ledvinami, je obvykle zapotřebí snížit dávku po čtvrtém dni léčby:

- u pacientů s onemocněním ledvin mírného až středně závažného stupně má být udržovací dávka podávána obden, nebo je jednou denně podávána polovina udržovací dávky.
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na hemodialýze je udržovací dávka podávána jednou za tři dny, nebo je jednou denně podávána třetina udržovací dávky.

Zánět pobřišnice (peritonitida) u pacientů s peritoneální dialýzou

Úvodní dávka je 6 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti podávaná jednorázově do žíly. Poté následuje:

- v prvním týdnu léčby 20 mg/l v každém vaku dialyzačního roztoku
- ve druhém týdnu léčby 20 mg/l v každém druhém vaku dialyzačního roztoku
- ve třetím týdnu léčby 20 mg/l pouze ve vaku dialyzačního roztoku aplikovaném přes noc

Novorozenci a kojenci (od narození do 2 měsíců)

- úvodní dávka (první den): 16 mg na kilogram tělesné hmotnosti formou nitrožilní infuze.
- udržovací dávka: 8 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně formou nitrožilní infuze.

Děti (od 2 měsíců do 12 let)

- úvodní dávka (první tři dávky): 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti každých 12 hodin formou nitrožilní injekce.
- udržovací dávka: 6-10 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně formou nitrožilní injekce.

Jak se Targocid podává

Léčivý přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra.

- přípravek bude podán injekcí do žíly (intravenózně) nebo do svalu (intramuskulárně),
- nebo může být podán ve formě infuze do žíly.

U novorozenců a kojenců ve věku do 2 měsíců smí být přípravek podán pouze v infuzi.

U některých infekcí je možné podávat roztok ústy (perorální podání).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Targocid

Není pravděpodobné, že by Vám lékař nebo sestra aplikovali příliš mnoho léku. Pokud si však myslíte, že jste mohl(a) dostat příliš mnoho přípravku Targocid nebo pokud máte pochybnosti, poraďte se přímo s lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Targocid

Lékař nebo zdravotní sestra mají instrukce, kdy máte Targocid dostat. Není pravděpodobné, že by Vám lék byl podán jinak, než bylo předepsáno. Pokud máte pochybnosti, poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat Targocid

Nepřestávejte používat tento lék bez porady s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ukončete léčbu a poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná léčba:

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- náhlá život ohrožující alergická reakce – příznaky mohou zahrnovat: potíže s dýcháním nebo spání, otok, vyrážku, svědění, horečku, třesavku

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1000 osob)

- zrudnutí v horní polovině těla

Není známo (na základě dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- vznik puchýřů na kůži, sliznici dutiny ústní, očí nebo pohlavních orgánů – může jít o známky tzv. toxické epidermální nekrolýzy nebo tzv. Stevens-Johnsonova syndromu

Informujte svého lékaře nebo sestru, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná léčba:

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- otok a vznik sraženin v cévách
- potíže s dýcháním nebo spáním (bronchospasmus)
- častější infekční onemocnění než je obvyklé - může jít o příznaky nízkého počtu bílých krvinek v krvi

Není známo (na základě dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- nízký počet až vymizení určitého typu bílých krvinek (tzv. agranulocytóza) – příznaky mohou zahrnovat: horečku, těžkou třesavku, bolest v krku nebo vřídky v ústech
- problémy s ledvinami nebo změny funkce ledvin – prokazuje se laboratorními testy
- epileptické záchvaty

Informujte svého lékaře nebo sestru, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo sestru, pokud zaznamenáte některé z těchto nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- Vyrážka, zčervenání kůže, svědění
- Bolest
- Horečka

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- snížený počet krevních destiček
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- zvýšená hladina kreatininu v krvi (při kontrole funkce ledvin)
- ztráta sluchu, ušní šelest nebo pocit, že se Vy nebo věci kolem Vás pohybují
- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- pocit závratě nebo bolest hlavy

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1000 osob)

- infekce (absces - dutina vyplněná hnisem).

Není známo (na základě dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- problémy v místě vpichu – jako je zrudnutí kůže, bolest nebo otok

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Targocid uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Informace o uchování a době použitelnosti přípravku Targocid po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodu „Příprava a zacházení s přípravkem Targocid - praktické informace pro zdravotnické pracovníky“.

6. Obsah balení a další informace

Pro Targocid prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok

Co Targocid obsahuje

- Léčivou látkou je teicoplaninum. Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 100 mg, 200 mg nebo 400 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný a hydroxid sodný v prášku a voda na injekci v rozpouštědle.

Jak Targocid vypadá a co obsahuje toto balení

Targocid je prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok. Prášek je porézní krémově bílá homogenní hmota. Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

Prášek je dodáván:

- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 8 ml pro 100 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím červeným plastovým krytem.
- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 10 ml pro 200 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím žlutým plastovým krytem.
- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 22 ml pro 400 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím zeleným plastovým krytem.

Rozpouštědlo je dodáváno v ampulce z bezbarvého skla třídy I.

Velikosti balení:

- 1 injekční lahvička s práškem a 1 ampulka s rozpouštědlem
- 5x1 injekční lahvička s práškem a 5x1 ampulka s rozpouštědlem
- 10x1 injekční lahvička s práškem a 10x1 ampulka s rozpouštědlem
- 25x1 injekční lahvička s práškem a 25x1 ampulka s rozpouštědlem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pro Targocid prášek pro injekční/infuzní roztok a perorální roztok

Co Targocid obsahuje

- Léčivou látkou je teikoplanin. Jedna injekční lahvička obsahuje teicoplaninum 100 mg, 200 mg nebo 400 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný a hydroxid sodný.

Jak Targocid vypadá a co obsahuje toto balení

Targocid je prášek pro injekční/infuzní roztok nebo perorální roztok. Prášek je porézní krémově bílá homogenní hmota.

Prášek je dodáván:

- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 8 ml pro 100 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím červeným plastovým krytem.
- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 10 ml pro 200 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím žlutým plastovým krytem.
- v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I o využitelném objemu 22 ml pro 400 mg, která je uzavřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím zeleným plastovým krytem.

Velikosti balení:

- 1 injekční lahvička s práškem
- 5x1 injekční lahvička s práškem
- 10x1 injekční lahvička s práškem
- 25x1 injekční lahvička s práškem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Výrobce
[Doplní se na národní úrovni]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Rakousko, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Francie, Německo, Řecko, Maďarsko, Irsko, Lucembursko, Malta, Nizozemsko, Polsko, Rumunsko, Slovenská republika, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie: Targocid
Itálie, Portugalsko: Targosid

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR
[Doplní se na národní úrovni]

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a zacházení s přípravkem Targocid - praktické informace pro zdravotnické pracovníky

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Způsob podání

Rekonstituovaný roztok je možné podat přímo v injekci nebo dále naředit.

Intravenózní injekce se podává buď jako bolus během 3-5 minut nebo jako 30minutová infuze.

U dětí od narození do 2 měsíců je možné jen infuzní podání.

Rekonstituovaný roztok lze podat rovněž perorálně.

Příprava rekonstituovaného roztoku:

- Pomalu vsříkněte veškerý objem dodaného rozpouštědla do lahvičky s práškem.
- Injekční lahvičku opatrně promíchejte rolováním mezi dlaněmi, dokud se prášek úplně nerozpustí. Jestliže je roztok napěněný, ponechte jej asi 15 minut stát.

Rekonstituovaný roztok bude mít koncentraci 100 mg teikoplaninu v 1,5 ml, 200 mg ve 3,0 ml a 400 mg ve 3,0 ml.

Smí být použit pouze čirý nažloutlý roztok.

Finální roztok je izotonický s plazmou a má pH 7,2-7,8.

Nominální obsah teikoplaninu v injekční lahvičce	100 mg	200 mg	400 mg
Objem injekční lahvičky s práškem	8 ml	10 ml	22 ml
Objem rozpouštědla, které lze odebrat z ampulky s rozpouštědlem pro rekonstituci	1,7 ml	3,14 ml	3,14 ml
Objem obsahující nominální dávku teikoplaninu (natažený do 5 ml stříkačky jehlou o velikosti 23G)	1,5 ml	3,0 ml	3,0 ml

Příprava naředěného roztoku před infuzí:

Targocid smí být podáván v následujících infuzních roztocích:

- 0,9% izotonický fyziologický roztok
- Ringerův roztok
- Ringer-laktátový roztok
- 5% roztok dextrózy
- 10% roztok dextrózy

- roztok 0,18 % NaCl a 4 % roztok glukózy
- roztok 0,45 % NaCl a 5 % roztok glukózy
- roztok pro peritoneální dialýzu obsahující 1,36 % nebo 3,86 % roztok glukózy

Doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku připraveného dle doporučení byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Doba použitelnosti naředěného léčivého přípravku:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku připraveného dle doporučení byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

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

Příloha IV
Podmínky registrace

Podmínky registrace

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS)

Držitel rozhodnutí o registraci provede neintervenční poregistrační studii bezpečnosti (PASS) za účelem hodnocení bezpečnosti přípravku Targocid u dospělých s gram pozitivními infekcemi, jimž je podávána vyšší počáteční dávka 12 mg/kg dvakrát denně (24 mg/kg/den).

Protokoly, souhrny a závěrečné zprávy o studii se předloží ve formátu stanoveném v příloze III prováděcího nařízení Komise (EU) č. 520/2012.

Protokol této neintervenční poregistrační studie bezpečnosti se předloží do 2 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise.

Protokol studie se zanesení do elektronického registru poregistračních studií EU (registr EU PAS) před zahájením sběru údajů.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci předloží do 6 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise plán řízení rizik.