

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Targocid, 400 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera z proszkiem zawiera 400 mg teikoplaniny (*Teicoplaninum*) oraz 24,8 mg chlorku sodu.

Jedna ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera 3,2 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Targocid jest wskazany do stosowania w potencjalnie ciężkich zakażeniach, wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie, w tym także takich, które są odporne na inne antybiotyki, np. metycylinę i cefalosporyny.

Targocid jest zalecany w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez drobnoustroje z rodzaju *Staphylococcus*, jeśli nie można podawać penicylin ani cefalosporyn lub gdy nie występowała reakcja na leczenie tymi antybiotykami albo gdy występują zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Staphylococcus* odporne na inne antybiotyki.

Potwierdzono skuteczność teikoplaniny w leczeniu następujących zakażeń: zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia dróg moczowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia stawów i kości, posocznica, zapalenie wsierdza, zapalenie otrzewnej związane z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową.

Targocid może być stosowany w zapobieganiu zakażeniom okołoperacyjnym przed operacjami ortopedycznymi, kiedy istnieje zagrożenie zakażeniem drobnoustrojami Gram-dodatnimi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Leczenie większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi

Dawka nasycająca: 3 dawki po 400 mg podane dożylnie, co 12 godzin, następnie dawka podtrzymująca 400 mg dożylnie lub domięśniowo raz na dobę. Standardowa dawka 400 mg jest równoważna około 6 mg/kg mc. U pacjentów o masie ciała powyżej 85 kg należy stosować dawkę 6 mg/kg mc.

W niektórych klinicznych przypadkach mogą być konieczne wyższe dawki.

Zapobieganie zakażeniom okołoperacyjnym przed operacjami

Pojedyncza dawka 400 mg (lub 6 mg/kg mc., jeśli masa ciała wynosi powyżej 85 kg) podana dożylnie podczas wprowadzania do znieczulenia.

Dzieci

W wieku powyżej 2 miesięcy do 16 lat

W leczeniu większości zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi dawka nasycająca wynosi 10 mg/kg mc., podana dożylnie 3 razy, co 12 godzin, następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc., podawana dożylnie lub domięśniowo raz na dobę.

Ciężkie zakażenia i zakażenia u pacjentów z neutropenią

Dawka nasycająca wynosi 10 mg/kg mc., podana dożylnie 3 razy, co 12 godzin, następnie 10 mg/kg mc. dożylnie raz na dobę.

Niemowlęta w 1. i 2. miesiącu życia

Pojedyncza dawka nasycająca 16 mg/kg mc. podana dożylnie pierwszego dnia leczenia, następnie 8 mg/kg mc. dożylnie raz na dobę. Infuzja dożylna powinna trwać 30 minut.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawki leku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Do 4. doby leczenia: modyfikacja dawki nie jest konieczna.

W 4. dobie leczenia: przerwy między kolejnymi dawkami należy dobrać w taki sposób, żeby stężenie leku w surowicy krwi wynosiło co najmniej 10 mg/l.

Po 4. dobie leczenia:

- umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 40 do 60 ml/min): dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę i podawać raz na dobę, albo podawać zwykle zalecaną dawkę co 2 dni,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min) i pacjenci hemodializowani: podtrzymującą dawkę należy zmniejszyć do jednej trzeciej dawki zwykle zalecanej i podawać raz na dobę albo podawać dawkę zwykle zalecaną co 3 dni. Teikoplanina nie jest usuwana z organizmu podczas hemodializy.

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa

Po dożylnym podaniu pojedynczej podtrzymującej dawki 400 mg, podaje się 20 mg/l w każdym worku w pierwszym tygodniu, 20 mg/l w co drugim worku w drugim tygodniu oraz 20 mg/l w worku pozostawianym na noc w okresie trzeciego tygodnia.

Sposób podawania

Teikoplaninę można podawać dożylnie lub domięśniowo. Dożylnie można podać roztwór w szybkim wstrzyknięciu, trwającym od 3 do 5 minut, albo w infuzji trwającej 30 minut.

U noworodków należy podawać lek tylko w infuzji.

Nie zaleca się dokomorowego podawania teikoplaniny (patrz punkty 4.4 i 4.8)

Dobór dawki teikoplaniny należy rozważyć w zależności od ciężkości choroby i miejsca zakażenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Targocid należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadwrażliwością na wankomycynę, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa. Niemniej jednak stwierdzone w wywiadzie wystąpienie „zespołu

czerwonego karku” (ang. “*Red Man Syndrome*”) po podaniu wankomycyny nie jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu Targocid.

U pacjentów przyjmujących teikoplaninę opisywano zaburzenia słuchu, zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość), zaburzenia czynności wątroby i nerek. Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi oraz testy czynności wątroby i nerek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek i pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie teikoplaniną oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze działające ototoksycznie i (lub) nefrotoksycznie (patrz punkt 4.5).

W następujących przypadkach należy wykonywać okresowe badania słuchu:

- długotrwałe leczenie pacjentów z niewydolnością nerek,
- równoczesne lub następujące po sobie stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu neurotoksycznym i (lub) nefrotoksycznym, i (lub) ototoksycznym, w tym aminoglikozydów, kolistyny, amfotercyny B, cyklosporyny, cisplatyny, furosemidu i kwasu etakrynowego. Brak jednak dowodów na synergiczne działanie toksyczne tych produktów leczniczych i teikoplaniny.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy modyfikować dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Nadkażenie: podobnie jak po zastosowaniu innych antybiotyków, podczas stosowania teikoplaniny, szczególnie długotrwałego, może wystąpić dodatkowe zakażenie drobnoustrojami niewrażliwymi. Podstawowe znaczenie ma okresowa kontrola stanu pacjenta. W razie wystąpienia nadkażenia w okresie leczenia, należy zastosować odpowiednie leki.

Niekiedy po podaniu dokomorowym opisywano drgawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Roztwory teikoplaniny i aminoglikozydów wykazują niezgodności, dlatego nie należy ich mieszać przed wstrzyknięciem. Oba roztwory wykazują zgodność w płynie dializacyjnym i można je podawać razem podczas leczenia zapalenia otrzewnej związanego z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową. Teikoplaninę należy stosować ostrożnie razem z innymi produktami leczniczymi o działaniu nefro- lub ototoksycznym, w tym z aminoglikozydami, amfoterycyną B, cyklosporyną, furosemidem (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych teikoplaninę podawano wielu pacjentom, którzy jednocześnie przyjmowali różne produkty lecznicze w tym antybiotyki, leki przeciwnadciśnieniowe, znieczulające, nasercowe lub przeciwcukrzycowe. Podczas stosowania ww. produktów leczniczych równocześnie z teikoplaniną nie stwierdzono niekorzystnych interakcji.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono brak interakcji z diazepamem, tiopentalem, morfiną, lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub halotanem.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania teikoplaniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Teikoplaniny nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo czy teikoplanina jest wydzielana z mlekiem kobiet karmiących piersią. Na zwierzętach nie prowadzono badań dotyczących wydzielania teikoplaniny z mlekiem. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwania stosowania teikoplaniny należy podjąć uwzględniając korzyści płynące dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści podawania teikoplaniny matce.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Teikoplanina może wywoływać zawroty i bóle głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, nie powinien on prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu teikoplaniny opisywano następujące działania niepożądane, chociaż nie w każdym przypadku określono związek przyczynowy z podaniem leku:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Ropień		Ropień w miejscu wstrzyknięcia, nadkażenie (nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia			Agranulocytoza, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna (anafilaksja)			Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego			Zawroty głowy, ból głowy			Drgawki po podaniu dokomorowym
Zaburzenia ucha i błędnika			Głuchota (umiarkowana utrata słuchu), szumy uszne, zaburzenia przedsionkowe			
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie żył			Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli			
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności, wymioty, biegunka			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień (zaczerwienienie), wysypka (wysypka skórna), świąd				Pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych, złuszczenie zapalenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka), rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból, gorączka				Dreszcze
Badania diagnostyczne			Zaburzenia aktywności aminotransferaz (przemijające zaburzenia aktywności aminotransferaz), zaburzenia aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (przemijające zaburzenia aktywności fosfatazy alkalicznej), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy)			

* badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki omyłkowego podania zwiększonych dawek u dzieci. Zgłoszono jeden przypadek pobudzenia u 29-dniowego niemowlęcia, któremu podano dożylnie dawkę 400 mg (95 mg/kg mc.).

Leczenie

Leczenie przedawkowania jest objawowe.

Teikoplaniny nie można usunąć metodą hemodializy, a jej eliminacja podczas dializy otrzewnowej następuje powoli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważakzne do stosowania ogólnego, glikopeptydy przeciwbakteryjne, kod ATC: J01X A02

Teikoplanina jest antybiotykiem glikopeptydowym wykazującym *in vitro* działanie bakteriobójcze przeciwko zarówno tlenowym, jak i beztlenowym bakteriom Gram-dodatnim. Teikoplanina hamuje wzrost wrażliwych bakterii poprzez wpływ na biosyntezę ściany komórkowej w miejscu odmiennym niż działają antybiotyki beta-laktamowe. Teikoplanina działa na gronkowce (w tym oporne na metycylinę i inne antybiotyki beta-laktamowe), paciorkowce, enterokoki, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* grupy J/K i Gram-dodatnie bakterie beztlenowe, w tym *Clostridium difficile* i bakterie z grupy *Peptococcus*.

Opisywano synergiczne działanie bakteriobójcze *in vitro* po zastosowaniu teikoplaniny z aminoglikozydami przeciw *Staphylococcus aureus*; synergizm został również opisany z imipenemem przeciw tym drobnoustrojom. Skojarzenie *in vitro* teikoplaniny z ryfampicyną wykazuje działanie addycyjne i synergiczne przeciw *Staphylococcus aureus*. *In vitro* obserwowano również synergizm z cyprofloksacyną przeciw *Staphylococcus epidermidis*.

W warunkach *in vitro* nie występowała oporność jednostopniowa, a oporność wielostopniowa *in vitro* pojawiała się dopiero po wielokrotnych pasażach.

Donoszono o zwiększeniu MIC teikoplaniny dla kilku szczepów *Staphylococcus haemolyticus*.

Nie stwierdzono oporności krzyżowej pomiędzy teikoplaniną a innymi grupami antybiotyków. Niewielką oporność krzyżową obserwowano między teikoplaniną i glikopeptydem - wankomycyną - w stosunku do enterokoków.

Teikoplanina jest pochłaniana przez leukocyty i makrofagi i zachowuje wewnątrz tych komórek aktywność przeciwgronkowcową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Teikoplanina jest podawana parenteralnie. Biodostępność pojedynczej dawki 3 do 6 mg/kg mc. podanej domięśniowo wynosi około 90%.

Po podaniu dożylnym w dawce 3 do 6 mg/kg mc. stężenie teikoplaniny w surowicy krwi stopniowo się zmniejsza, a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 150 godzin; całkowity klirens surowicy wynosi od 11,9 ml/godz./kg do 14,7 ml/godz./kg. Długi okres półtrwania umożliwia dawkowanie raz na dobę.

Po podaniu teikoplaniny w dawce 6 mg/kg mc., według schematu: po 0, 12, 24 godzinach, a następnie co 24 godziny, w dożylniej infuzji trwającej 30 minut, spodziewane minimalne stężenie produktu w surowicy krwi, wynoszące 10 mg/l, występowało w czwartej dobie. Przewidywane stężenie w stanie stacjonarnym i minimalne stężenie występujące pomiędzy kolejnymi dawkami, wynoszące odpowiednio około 64 mg/l i 19 mg/l, było osiągane do dnia 28.

Po podaniu lek przenika łatwo do skóry (tkanka podskórna), mięśnia sercowego, płuc i płynu opłucnowego, kości i płynu maziowego, ale słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Około 90%–95% teikoplaniny wiąże się z białkami osocza.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podawaniu teikoplaniny w dawkach od 3 mg/kg mc. do 6 mg/kg mc. wynosiła od 0,94 l/kg do 1,4 l/kg.

Po podaniu parenteralnym lek jest metabolizowany w niewielkim stopniu; około 97% podanego leku jest wydalone w postaci niezmienionej, głównie z moczem. Klirens nerkowy po dożylnym podaniu dawki 3 do 6 mg/kg mc. wynosi od 10,4 ml/godz./kg. do 12,1 ml/godz./kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące wpływu na rozmnażanie i rozwój płodu, przeprowadzone na zwierzętach, nie wykazały cech upośledzenia płodności lub działania teratogennego. Po podaniu szczurom dużych dawek teikoplaniny obserwowano wzrost częstości urodzeń martwych płodów i zwiększoną śmiertelność noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek: chlorek sodu.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory teikoplaniny i aminoglikozydów są niezgodne po bezpośrednim zmieszaniu. Nie należy ich mieszać przed wstrzyknięciem.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi lekami oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka z bezbarwnego szkła USP typu I, zawierająca 484 mg proszku, zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapsłem z flipem.

Rozpuszczalnik: 1 ampułka z bezbarwnego szkła USP typu I, zawierająca 3,2 ml rozpuszczalnika.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań

Całą zawartość ampulki z wodą do wstrzykiwań należy powoli dodać do fiolki z produktem Targocid. Następnie fiolkę należy delikatnie obracać do całkowitego rozpuszczenia się proszku, zwracając uwagę na to, aby nie tworzyła się piana. Gdyby roztwór spenił się, należy pozostawić go na 15 minut do zniknięcia piany.

W każdej fiołce z produktem Targocid znajduje się obliczony nadmiar substancji czynnej. Po przygotowaniu produktu według powyższego opisu, pełną dawkę 400 mg uzyskuje się, gdy przygotowany roztwór pobiera się z fiolki strzykawką. Stężenie teikoplaniny we wstrzyknięciach wynosi 400 mg w 3 ml.

Zgodnie z zasadami dobrej praktyki farmaceutycznej, produkt Targocid należy podawać natychmiast po rozpuszczeniu, a nieużytą jego część usunąć.

Sporządzony roztwór można wstrzykiwać bezpośrednio lub po rozcieńczeniu jednym z poniżej wymienionych roztworów do wstrzykiwań:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu,
- roztwór z mleczanem sodu (mleczanowy roztwór Ringera, roztwór Hartmanna),
- 5% roztwór glukozy,
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy,
- roztwór do dializy otrzewnowej zawierający 1,36% lub 3,86% glukozy.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aventis Pharma Ltd.
One Onslow Street
Guildford, Surrey GU1 4YS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3362

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.08.1994, 31.12.1999, 1.03.2005, 15.02.2006, 18.07.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.07.2010