

2009-08-17

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Timentin, 1500 mg + 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1500 mg tykarcyliny (*Ticarcillinum*) w postaci soli dwusodowej i 100 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci soli potasowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Timentin jest wskazany w leczeniu zakażeń wymienionych poniżej, wywołanych przez szczepy bakterii, których wrażliwość została potwierdzona lub jest przewidywana.

Typowe wskazania obejmują:

- ciężkie zakażenia, także u osób ze zmniejszoną odpornością, takie jak:
 - posocznica, bakteriemia, zapalenie otrzewnej,
 - zakażenia pooperacyjne, zakażenia kości i stawów,
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich,
 - zakażenia układu oddechowego,
 - ciężkie lub powikłane zakażenia układu moczowego (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek),
 - zakażenia ucha, nosa i gardła.

Przed rozpoczęciem leczenia niezbędne jest wykonanie badań bakteriologicznych, sprawdzających wrażliwość drobnoustrojów na Timentin. Timentin, jest antybiotykiem o szerokim zakresie działania bakteriobójczego stosowanym do leczenia ciężkich zakażeń. Leczenie antybiotykiem Timentin można rozpocząć przed uzyskaniem wyników badań bakteriologicznych, w sytuacji gdy podejrzewamy zakażenie wywołane przez drobnoustroj produkujący beta-laktamazy pochodzący z listy zamieszczonej powyżej. Po otrzymaniu wyników badań bakteriologicznych leczenie należy w odpowiedni sposób zmodyfikować.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych. Przepisując Timentin należy wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania oporności.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zależy od masy ciała, wieku, czynności nerek, jak również od ciężkości zakażenia i stopnia wrażliwości patogenów.

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Timentin SmPC 1500 mg + 100 mg 2008 11_n
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Dawka najczęściej zalecana - 1,6 do 3,2 g co 6 do 8 godzin, w zależności od masy ciała pacjenta

Maksymalna zalecana dawka wynosi 3,2 g podawane co 4 godziny

Dzieci

Dawka najczęściej zalecana - 80 mg/kg mc. co 8 godzin.

Maksymalna zalecana dawka - 80 mg/kg mc. co 6 godzin.

Wcześnieiki i noworodki urodzone o czasie

dawka w okresie okołoporodowym 80 mg/kg mc. co 12 godzin

którą można następnie zwiększyć do 80 mg/kg mc. co 8 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Dorośli

Dawkowanie modyfikuje się w zależności od klirensu kreatyniny:

- klirens kreatyniny >30 ml/min 3,2 g co 8 godzin

- klirens kreatyniny 10-30 ml/min 1,6 g co 8 godzin

- klirens kreatyniny <10 ml/min 1,6 g co 12 godzin

Dzieci

Należy zmniejszyć dawkę, podobnie jak u dorosłych.

Sposób podawania

Infuzję produktu Timentin należy podawać w ciągu 30 do 40 minut, gdyż zbyt powolny wlew może uniemożliwić osiągnięcie stężenia terapeutycznego.

Produkt Timentin nie jest przeznaczony do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego ani domięśniowego.

4.3 Przeciwwskazania

Timentin zawiera tykarcylinę, która należy do grupy penicylin i nie należy go podawać pacjentom z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe (takie jak penicyliny, cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, przed wdrożeniem leczenia produktem Timentin należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny i inne leki.

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania tykarcyliny pacjentom, u których wystąpiły reakcje alergiczne na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe. Pomimo że reakcje anafilaktyczne dużo częściej występują podczas stosowania antybiotyków drogą pozajelitową, objawy takie obserwowano również po podaniu doustnym. Ciężkie reakcje nadwrażliwości bardzo rzadko kończące się śmiercią (anafilaksja) obserwowano u pacjentów przyjmujących antybiotyki beta-laktamowe. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na tykarcylinę, należy bezwzględnie odstawić lek. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nadwrażliwości konieczne może być natychmiastowe podanie adrenaliny, a także zastosowanie tlenoterapii, podanie steroidów drogą dożylną i zapewnienie drożności dróg oddechowych, w tym intubacja.

Znane są przypadki występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego po stosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tej możliwości u pacjentów, u których wystąpiła biegunka (zwłaszcza ciężka lub uporczywa) w trakcie leczenia tykarcyliną lub po jego zakończeniu. W lżejszych przypadkach wystarczy odstawić lek. W cięższych

podaje się doustnie metronidazol, wankomycynę lub stosuje się inne odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit lub działających zapierająco.

W czasie długotrwałego leczenia antybiotykiem Timentin, pomimo znanej małej toksyczności antybiotyków z grupy penicylin, zalecana jest okresowa kontrola parametrów czynności nerek, wątroby, układu krwiotwórczego.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt Timentin obserwowano zmiany w wynikach testów czynności wątroby. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane, jednakże Timentin należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną ciężką niewydolnością wątroby.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkę należy ustalić w zależności od stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

Podawanie produktu Timentin rzadko może powodować zmniejszenie stężenia jonów potasowych w surowicy krwi, jednakże należy to brać pod uwagę u pacjentów z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej. U pacjentów leczonych długotrwale zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia jonów potasowych w surowicy krwi.

1 gram produktu Timentin (suchy proszek) zawiera 4,75 mmola (109 mg) sodu. (1 gram soli dwusodowej tykarcyliny zawiera 5,3 mmola (121,6 mg) sodu.) Należy uwzględnić podawane dawki sodu w bilansie dobowym sodu u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

1 gram produktu Timentin (suchy proszek) zawiera 0,3 mmola (11,9mg) potasu. Należy uwzględnić podawane dawki potasu w bilansie dobowym potasu u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe obserwuje się krwawienie. Tego typu reakcje połączone są z nieprawidłowymi wartościami parametrów krzepnięcia, takich jak: czas krzepnięcia, test agregacji płytek, czas protrombinowy; nieprawidłowości częściej występują u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Długotrwałe stosowanie tykarcyliny, podobnie jak innych antybiotyków, może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych patogenów. Należy wówczas dokonać ponownej oceny stanu klinicznego pacjenta.

Kwas klawulanowy może powodować niespecyficzne wiązanie immunoglobuliny G i albumin przez błonę komórkową krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombs'a.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały synergizm działania produktu Timentin i antybiotyków aminoglikozydowych w zwalczaniu zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Skojarzone leczenie tymi antybiotykami jest skuteczne nawet u pacjentów z zaburzoną odpornością. Oba leki należy podawać oddzielnie, w pełnych dawkach.

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Timentin z probenecydem. Probenecyd zmniejsza wydzielanie tykarcyliny w kanalikach nerkowych. Równoczesne stosowanie probenecydu z produktem Timentin może opóźniać wydalanie tykarcyliny, ale nie hamuje wydalania kwasu klawulanowego.

Kwas klawulanowy może powodować niespecyficzne wiązanie immunoglobuliny G i albumin przez błonę komórkową krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombs'a.

Podobnie jak inne antybiotyki, tykarcylina może zaburzać skład flory jelitowej, prowadząc do zmniejszonej reabsorpcji estrogenów i do osłabienia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania produktu Timentin. Stosowanie antybiotyków z grupy penicylin jest zazwyczaj uważane za bezpieczne w okresie ciąży. Istnieją jedynie ograniczone informacje o stosowaniu produktu Timentin u ciężarnych kobiet. Lek można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Laktacja

Śladowe ilości leku są wydzielane do mleka kobiecego. Produkt Timentin można stosować w okresie laktacji. Nie wywołuje on negatywnych skutków u karmionych piersią niemowląt, z wyjątkiem możliwości uczulenia karmionego piersią dziecka.

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

Nie wykazano wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</u>	
Wysypka skórna	Nie znana
Świąd	Nie znana
Pokrzywka	Nie znana
Zmiany pęcherzowe (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozpływną naskórka)	Bardzo rzadko

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Reakcje anafilaktyczne	Nie znana

<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	Nie znana
Nudności	Nie znana
Wymioty	Nie znana
Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	Rzadko

<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Umiarkowane zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT i (lub) AlAT	Nie znana
Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Żółtaczka zastoinowa	Bardzo rzadko

Tego typu objawy opisywano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn.

<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Hipokaliemia	Rzadko
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Bardzo rzadko

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
drgawki.	Rzadko

Drgawki mogą wystąpić częściej u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub otrzymujących duże dawki antybiotyku.

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Trombocytopenia	Rzadko
Leukopenia	Rzadko
Eozynofilia	Rzadko
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy	Nieznana
Krwawienia	Nie znana

<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Ból	Nie znana
Pieczenie	Nie znana
Obrzęk	Nie znana
stwardnienie w miejscu podania	Nie znana Nie znana

<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Zakrzepowe zapalenie żył	Nie znana

Zakrzepowe zapalenie żył związane z dożylnym podawaniem leku.

4.9 Przedawkowanie

Mogą wystąpić nasilone objawy ze strony przewodu pokarmowego jak wymioty, nudności, biegunka i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

Jak w przypadku innych leków z grupy penicylin, przedawkowanie produktu Timentin może prowadzić do nadreaktywności nerwowo-mięśniowej i drgawek.

Należy stosować leczenie objawowe.

Tykarcylinę i kwas klawulanowy można usunąć z krążenia podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwzakazne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy.

Kod ATC: J 01 CR 03.

Tykarcylina zawarta w preparacie Timentin jest półsyntetycznym antybiotykiem beta-laktamowym o szerokim zakresie działania na Gram-dodatnie i Gram-ujemne bakterie chorobotwórcze. Oporność bakterii na wiele antybiotyków beta-laktamowych jest związana z wytwarzaniem enzymów (beta-laktamaz), które rozkładają antybiotyk nim zdola on zadziałać na drobnoustroj chorobotwórczy. Kwas klawulanowy zawarty w preparacie Timentin jest beta-laktamem strukturalnie zbliżonym do penicylin. Hamuje aktywność beta-laktamaz, które rozkładają antybiotyki beta-laktamowe, dzięki czemu tykarcylina nie traci swego działania bakteriobójczego. Kwas klawulanowy działa szczególnie na plazmidowo zależne beta-laktamazy, które w większości warunkują przekazywanie oporności na lek.

Bakterie Gram-dodatnie:

tlenowe

Staphylococcus spp. w tym *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*,
Streptococcus spp. w tym *Enterococcus faecalis*.

beztlenowe

Peptococcus spp., *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*

Bakterie Gram-ujemne:

tlenowe

Escherichia coli, *Haemophilus spp.* w tym *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella spp.* w tym *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* w tym szczepy indolo-dodatnie, *Providentia stuartii*, *Pseudomonas spp.* w tym *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* w tym *Serratia marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*.

beztlenowe

Bacteroides spp. w tym *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka obu substancji czynnych jest podobna. Zarówno kwas klawulanowy jak i tykarcylina po podaniu łatwo przenikają do tkanek i płynów ustrojowych, w małym stopniu wiążą się z białkami osocza krwi (odpowiednio w ok. 20% i 45%).

Średnia wartość okresu półtrwania tykarcyliny i kwasu klawulanowego u zdrowych ochotników wynosi odpowiednio 68 min i 64 min po podaniu 3,2 g produktu Timentin.

Tykarcylina jest wydalana głównie przez nerki, także kwas klawulanowy jest wydalany z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Timentin wykazuje niezgodność farmaceutyczną z:

- wodorowęglanem sodu
- płynami białkowymi (np. hydrolizatami białkowymi);
- krwią;
- osoczem;
- dożylnymi produktami lipidowymi.

Produktu Timentin nie należy mieszać w strzykawce ani w pojemniku infuzyjnym z antybiotykami aminoglikozydowymi, gdyż może osłabić się ich działanie pod wpływem produktu Timentin.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapslem. Opakowanie zawiera 10 fiolek w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed rozcieńczeniem w pojemniku do infuzji zawartość fiolki należy rozpuścić w 5 ml rozpuszczalnika, a następnie rozcieńczyć do odpowiedniej objętości.

Podczas rozpuszczania wydzielą się ciepło. W warunkach prawidłowych powstały roztwór ma barwę słomkową.

Do sporządzania roztworu należy stosować wodę do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy.

Sugeruje się podawanie w infuzji następujących objętości roztworów:

dawka	woda do wstrzykiwań	5% roztwór glukozy
1500 mg +100 mg	50 ml	100 ml

Wszystkie nieużyte pozostałości produktu Timentin należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2700/Z
R/0644

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

Data pierwszego wpisu do rejestru:
30.11.1992 r.

Data przedłużenia wpisu do rejestru:
18.03.1999, 28.04.2004, 29.04.2005, 10.07.2007, 21.05.2009.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009-09-22

GDS 2008 11

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

7

Timentin SmPC 1500 mg +100 mg 2008 11_n