

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Targocid 200 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje ali za peroralno raztopino

Targocid 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje ali za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg teikoplanina; to ustreza najmanj 200.000 i.e.
Po pripravi bo raztopina vsebovala 200 mg teikoplanina v 3,0 ml.

Ena viala vsebuje 400 mg teikoplanina; to ustreza najmanj 400.000 i.e.
Po pripravi bo raztopina vsebovala 400 mg teikoplanina v 3,0 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje ali za peroralno raztopino

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje ali za peroralno raztopino: gobasta, homogena masa slonokoščene barve.

Vehikel: bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Targocid je indicirano pri odraslih in otrocih od rojstva za parenteralno zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv,
- okužbe kosti in sklepov,
- v bolnišnici dobljena pljučnica,
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- zapletene okužbe sečil,
- infekcijski endokarditis,
- peritonitis, povezan s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo CAPD,
- bakteriemija, ki se pojavi v zvezi s katero od zgoraj naštetih indikacij.

Zdravilo Targocid je indicirano tudi kot alternativno peroralno zdravljenje driske in kolitisa, povezanih z okužbo s *Clostridium difficile*.

Teikoplanin je treba uporabiti v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili, kadar je to primerno.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja je treba prilagoditi glede na vrsto in izrazitost osnovne okužbe, bolnikov klinični odziv ter dejavnike, povezane z bolnikom, kot sta na primer starost in delovanje ledvic.

Merjenje koncentracije v serumu

Najnižjo koncentracijo teikoplanina v serumu je treba kontrolirati v stanju dinamičnega ravnovesja po dokončanju sheme polnilnih odmerkov in tako preveriti, da je bila dosežena minimalna najnižja koncentracija v serumu:

- Za večino grampozitivnih okužb so izmerili najnižjo koncentracijo teikoplanina vsaj 10 mg/l s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*) in vsaj 15 mg/l s fluorescenčnim polarizacijskim imunskim preskusom (FPIA – *Fluorescence Polarization Immunoassay*).
- Za endokarditis in druge hude okužbe: najnižja koncentracija teikoplanina 15-30 mg/l izmerjena s HPLC ali 30-40 mg/l s FPIA.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba najnižjo koncentracijo teikoplanina v serumu kontrolirati vsaj enkrat na teden, da bi preverili stabilnost te koncentracije.

Odrasli in starejši bolniki z normalnim delovanjem ledvic

Indikacije	Polnilni odmerek		Vzdrževalni odmerek	
	Shema polnilnih odmerkov	Ciljna najnižja koncentracija od 3. do 5. dne	Vzdrževalni odmerek	Ciljna najnižja koncentracija med vzdrževanjem
- Zapletene okužb kože in mehkih tkiv - Pljučnica - Zapletene okužbe sečil	400 mg intravensko ali intramuskularno (to ustreza približno 6 mg/kg telesne mase) na 12 ur za 3 aplikacije	>15 mg/l ¹	6 mg na kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	> 15 mg/l ¹ enkrat na teden
- Okužbe kosti in sklepov	800 mg intravensko (to ustreza približno 12 mg/kg telesne mase) na 12 ur za 3 do 5 aplikacij	> 20 mg/l ¹	12 mg na kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	> 20 mg/l ¹
- Infekcijski endokarditis	800 mg intravensko (to ustreza približno 12 mg/kg telesne mase) na 12 ur za 3 do 5	30-40 mg/l ¹	12 mg na kg telesne mase intravensko ali intramuskularno enkrat na dan	> 30 mg/l ¹

<i>Indikacije</i>	Polnilni odmerek		Vzdrževalni odmerek	
	Shema polnilnih odmerkov	Ciljna najnižja koncentracija od 3. do 5. dne	Vzdrževalni odmerek	Ciljna najnižja koncentracija med vzdrževanjem
	aplikacij			

¹ Merjena s FPIA

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na klinični odziv. Za infekcijski endokarditis po navadi velja za primerno uporaba vsaj 21 dni. Zdravljenje ne sme trajati več kot 4 mesece.

Kombinirano zdravljenje

Teikoplanin ima omejen spekter protibakterijskega delovanja (Grampozitiven). Ni primeren za monoterapijo nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja močan sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s teikoplaninom.

Driska in kolitis, povezana z okužbo s *Clostridium difficile*

Priporočeni odmerek je od 100 do 200 mg peroralno dvakrat na dan v trajanju od 7 do 14 dni.

Starejša populacija

Odmerka ni treba prilagoditi, če bolnik nima okvare ledvic (glejte spodaj).

Odrasli in starejši bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi do četrtega dne zdravljenja; tedaj je treba odmerjanje prilagoditi tako, da je vzdrževana najnižja koncentracija v serumu vsaj 10 mg/l.

Po 4. dnevu zdravljenja:

- Pri blagi do zmerni insuficienci ledvic (očistek kreatinina 30-80 ml/min): vzdrževalni odmerek je treba prepoloviti, bodisi z uporabo odmerka na dva dni bodisi z uporabo pol tega odmerka enkrat na dan.
- Pri hudi insuficienci ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) in bolniki na hemodializi: odmerek mora biti eno tretjino običajnega, bodisi z uporabo uvodnega posameznega odmerka vsak tretji dan bodisi z uporabo ene tretjine tega odmerka enkrat na dan.

Hemodializa ne odstrani teikoplanina.

Bolniki na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD)

Po enkratnem intravenskem polnilnem odmerku 6 mg/kg telesne mase je treba dati 20 mg/l v vsako vrečko dializne tekočine prvi teden, 20 mg/l v vsako drugo vrečko drugi teden in 20 mg/l v vrečko za čez noč tretji teden.

Pediatrična populacija

Priporočila za odmerjanje so pri odraslih in otrocih po 12. letu enaka.

Novorojenčki in dojenčki do starosti 2 mesecev:

Polnilni odmerek

Enkratni odmerek 16 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji prvi dan.

Vzdrževalni odmerek

Enkratni odmerek 8 mg/kg telesne mase v intravenski infuziji enkrat na dan.

Otroci (od 2 mesecev do 12 let):

Polnilni odmerek

En odmerek 10 mg/kg telesne mase intravensko na 12 ur; to je treba ponoviti 3-krat.

Vzdrževalni odmerek

En odmerek 6-10 mg/kg telesne mase intravensko enkrat na dan.

Način uporabe

Teikoplanin je treba uporabljati intravensko ali intramuskularno. Intravensko injekcijo je mogoče dati v bolusu v 3 do 5 minutah ali v 30-minutni infuziji.

Pri novorojenčkih se sme zdravilo le infundirati.

Za navodila o pripravi in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za teikoplanin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

S teikoplaninom so bile opisane resne, življenje ogrožujoče preobčutljivostne reakcije, včasih s smrtnim izidom (npr. anafilaktični šok). Če se pojavi alergijska reakcija na teikoplanin, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Teikoplanin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za vankomicin, kajti pojavijo se lahko navzkrižne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom s smrtnim izidom.

Anamneza "sindroma rdečega moža" med uporabo vankomicina ni kontraindikacija za uporabo teikoplanina.

Z infundiranjem povezane reakcije

V redkih primerih so (celo že po prvem odmerku) opažali sindrom rdečega moža (skupek simptomov, ki vključuje srbenje, urtikarijo, eritem, angionevrotični edem, tahikardijo, hipotenzijo, dispnejo).

Te reakcije lahko izginejo po prekinitvi ali upočasnitvi infundiranja. Z infundiranjem povezane reakcije je mogoče omejiti, če dnevni odmerek ni uporabljen v bolusni injekciji, temveč je infundiran v obdobju 30 minut.

Huda bulozne reakcije

Med uporabo teikoplanina so bile opisane življenje ogrožujoče ali celo smrtne kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici), je treba zdravljenje s teikoplaninom nemudoma končati.

Spekter protibakterijskega delovanja

Teikoplanin ima omejen spekter protibakterijskega delovanja (*grampozitivni*). Ni primeren za monoterapijo nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja močan sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s teikoplaninom.

Za racionalno uporabo teikoplanina je treba upoštevati bakterijski spekter delovanja, varnostne značilnosti in primernost standardnega protibakterijskega zdravljenja za zdravljenje posameznega bolnika. Na tej podlagi je mogoče pričakovati, da bo teikoplanin večinoma uporabljen za zdravljenje hudih okužb pri bolnikih, za katere je standardno protibakterijsko delovanje ocenjeno kot neprimerno.

Shema polnilnih odmerkov

Ker je podatkov malo, je treba bolnike skrbno nadzirati glede neželenih učinkov, če je teikoplanin uporabljen v odmerkih 12 mg/kg telesne mase dvakrat na dan. Med uporabo te sheme je treba poleg priporočenih rednih hematoloških pregledov kontrolirati tudi kreatinin v krvi.

Teikoplanina se ne sme uporabljati intraventrikularno.

Trombocitopenija

Med uporabo teikoplanina so poročali o trombocitopeniji. Med zdravljenjem so potrebni redni hematološki pregledi, vključno s celotno krvno sliko.

Nefrotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s teikoplaninom, so poročali o odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike z insuficienco ledvic in/ali bolnike, ki teikoplanin prejemajo skupaj ali v zaporedju z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili (aminoglikozidi, kolistinom, amfotericinom B, ciklosporinom, cisplatinom), je treba skrbno kontrolirati; spremljanje mora vključevati preiskave sluha.

Ker se teikoplanin v glavnem izloča skozi ledvice, zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek teikoplanina prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Ototoksičnost

Tako kot med uporabo drugih glikopeptidov je tudi pri bolnikih, zdravljenih s teikoplaninom, opisana ototoksičnost (naglušnost in tinitus) (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki se jim med zdravljenjem s teikoplaninom pojavijo znaki ali simptomi okvare sluha ali motenj notranjega ušesa, je treba skrbno oceniti in kontrolirati, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja in pri bolnikih z insuficienco ledvic. Bolnike, ki teikoplanin prejemajo skupaj ali v zaporedju z drugimi potencialno nevrotoksičnimi/ototoksičnimi zdravili (aminoglikozidi, ciklosporinom, cisplatinom, furosemidom ali etakrinsko kislino), je treba skrbno kontrolirati; če se jim sluh poslabša, je treba oceniti korist zdravljenja s teikoplaninom.

Posebna previdno je treba teikoplanin uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z ototoksičnimi in/ali nefrotoksičnimi zdravili. V takšnem primeru je priporočljivo izvajati redne hematološke preiskave ter preiskave delovanja jeter in ledvic.

Superinfekcije

Tako kot med uporabo drugih antibiotikov se lahko tudi med uporabo teikoplanina razrastejo neobčutljivi organizmi, zlasti če je njegova uporaba dolgotrajna. Če se med zdravljenjem pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Raztopine teikoplanina in aminoglikozidov niso kompatibilne in se jih za injiciranje ne sme mešati; kompatibilne pa so v dializni tekočini in jih je mogoče prosto uporabljati za zdravljenje peritonitisa, povezanega s CAPD.

Teikoplanin je treba previdno uporabljati skupaj ali v zaporedju z drugimi zdravili, ki so lahko nefrotoksična ali ototoksična. Med takšna spadajo aminoglikozidi, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid in etakrinska kislina (glejte poglavje 4.4). Vendar ni dokazov o sinergistični toksičnosti v kombinacijah s teikoplaninom.

V kliničnih študijah so teikoplanin dajali številnim bolnikom, ki so že prejeli različna zdravila, vključno z drugimi antibiotiki, antihipertenzivi, anestetiki, zdravili za srce in antidiabetičnimi zdravili, ne da bi se pojavila kakšna neželena medsebojna delovanja.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi teikoplanina pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3): pri podganah so ugotovili večjo incidenco mrtvorodenosti in neonatalne umrljivosti. Možno tveganje za človeka ni znano. Zato se teikoplanina med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potrebno. Možnega tveganja za okvaro notranjega ušesa in okvaro ledvic pri plodu ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se teikoplanin pri človeku izloča v materino mleko. Informacij o izločanju teikoplanina v mleko pri živalih ni. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja s teikoplaninom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja s teikoplaninom za mater.

Plodnost

Študije sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale okvare plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Targocid ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Teikoplanin lahko povzroči omotico in glavobol. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji se lahko poslabša. Bolniki, ki se jim pojavijo takšni neželeni učinki, ne smejo voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo incidenco kot pri placebo in pri več kot enem bolniku, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Kontroliranje glede neželenih učinkov je potrebno, če je teikoplanin uporabljen v odmerkih 12 mg/kg telesne mase dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			absces		superinfekcija (razrast neobčutljivih organizmov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija			agranulocitoza, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		anafilaktična reakcija (anafilaksija) (glejte poglavje 4.4)			neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja		omotica, glavobol			epileptični napadi
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		naglušnost, izguba sluha (glejte poglavje 4.4), tinitus, vestibularne motnje			
Žilne bolezni		flebitis			tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem			
Bolezni prebavil		driska, bruhanje, navzea			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eritem, srbenje		sindrom rdečega moža (npr. zardevanje zgornjega dela telesa) (glejte poglavje 4.4).		toksična epidermalne nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, angioedem, eksfoliativni dermatitis, urtikarija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil		zvišanje kreatinina v krvi			odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine, pireksija				absces na mestu injiciranja, mrzlica

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Preiskave		zvišanje transaminaz (prehodna nenormalnost transaminaz), zvišanje alkalne fosfataze v krvi (prehodna nenormalnost alkalne fosfataze), zvišanje kreatinina v krvi (prehodno zvišanje kreatinina v serumu)			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana ali na faks št. +386 (0)1 434 76 46 ali na elektronski naslov farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Opisani so primeri nenamerne uporabe prekomernih odmerkov pri pediatričnih bolnikih. V enem primeru se je pojavila agitacija pri 29 dni starem novorojenčku, ki je prejel 400 mg intravensko (95 mg/kg).

Vodenje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja teikoplanina mora biti simptomatsko.

Teikoplanin se s hemodializo ne odstrani, s peritonealno dializo pa se odstrani le počasi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA 02

Mehanizem delovanja

Teikoplanin zavira rast občutljivih organizmov tako, da ovira biosintezo celične stene na drugih mestih kot betalaktami. Sintezo peptidoglikanov blokira s specifično vezavo na D-alanil-D-alaninske skupine.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti teikoplaninu lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

- Spremenjena zgradba cilja: Ta oblika odpornosti se je pojavila zlasti pri *Enterococcus faecium*. Sprememba temelji na zamenjavi terminalnega D-alanin-D-alaninskega dela aminokislinske

verige v mureinskem predhodniku z D-Ala-D-laktatom; to zmanjša afiniteto za vankomicin. Odgovorni encim je nosintetizirana D-laktat-dehidrogenaza ali ligaza.

- Manjša občutljivost ali odpornost stafilokokov na teikoplanin temelji na prekomerni tvorbi mureinskih predhodnikov, na katere se veže teikoplanin.

Pojavi se lahko navzkrižna odpornost med teikoplaninom in glikoproteinom vankomicinom. Številni enterokoki, odporni proti vankomicinu, so občutljivi za teikoplanin (fenotip Van-B).

Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejne vrednosti MIC po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), verzija 3.1, 11. februar 2013, so prikazane v naslednji preglednici:

Mikroorganizem	Občutljivi	Odporni
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaza-negativni stafilokoki ^a	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G) ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Streptokoki skupine viridans ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i>	ND	ND
FK/FD mejne vrednosti (nepovezane z vrsto) ^{c,d}	ND	ND

a MIC za glikopeptide so odvisne od metode in jih je treba določati z mikrodilucijo bujona (referenca ISO 20776). *S. aureus* z vrednostjo MIC za vankomicin 2 mg/l je na meji porazdelitve MIC divjega tipa in klinični odziv je lahko okrnjen. Mejna vrednost odpornosti za *S. aureus* je bila znižana na 2 mg/l, da bi preprečili prijavljanje intermediarnih izolatov GISA kot resnih okužb z izolati GISA; teh ni mogoče zdraviti z večjimi odmerki vankomicina ali teikoplanina.

b Izolati z MIC nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti je na takšnih izolatih treba ponoviti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIC nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba prijaviti kot odporne.

c ND pomeni, da ni dovolj dokazov, da je zadevna vrsta dober cilj za zdravljenje s tem zdravilom.

d Navedena je lahko MIC s komentarjem, a brez spremljajoče opredelitve S, I ali R.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Antimikrobna aktivnost teikoplanina je ključno odvisna od trajanja časa, med katerim je koncentracija snovi višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) patogena.

Občutljivost

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Glede na potrebe je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste

Aerobne grampozitivne bakterije

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (vključno s sevi, odpornimi proti meticilinu)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Streptokoki skupin C in G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokoki v skupini viridans^{a,b}

Anaerobne grampozitivne bakterije

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost

Aerobne grampozitivne bakterije

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Inherentno odporne bakterije

Vse gramnegativne bakterije

Druge bakterije

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

a Ob objavi preglednic ni bilo na voljo trenutnih podatkov. Primarna literatura, standardna dela in priporočila za zdravljenje predpostavljajo občutljivost.

b Skupen izraz za heterogeno skupino vrst streptokokov. Delež odpornosti se lahko razlikuje glede na dejansko vrsto streptokoka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Teikoplanin se daje parenteralno (intravensko ali intramuskularno). Po intramuskularni uporabi je biološka uporabnost teikoplanina (v primerjavi z intravensko uporabo) skoraj popolna (90 %). Po šestih dneh intramuskularne uporabe 200 mg je povprečna (standardni odklon) največja koncentracija teikoplanina (C_{max}) 12,1 (0,9) mg/l in je dosežena 2 uri po dajanju zdravila.

Po polnilnem odmerku 6 mg/kg intravensko na 12 ur za 3 do 5 aplikacij je C_{max} od 60 do 70 mg/l in $C_{najnižja}$ po navadi nad 10 mg/l. Po polnilnem odmerku 12 mg/kg intravensko na 12 ur za 3 aplikacije je ocenjena povprečna C_{max} okrog 100 mg/l, ocenjena povprečna $C_{najnižja}$ pa 20 mg/l.

Po vzdrževalnem odmerku 6 mg/kg enkrat na dan je C_{max} približno 70 mg/l in $C_{najnižja}$ približno 15 mg/l. Po vzdrževalnem odmerku 12 mg/kg enkrat na dan so vrednosti $C_{najnižja}$ od 18 do 30 mg/l. Peroralno uporabljeni teikoplanin se ne absorbira iz prebavil. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 250 ali 500 mg pri zdravih osebah se teikoplanin ni pojavil v serumu ali urinu, temveč le v blatu (približno 45 % uporabljenega odmerka) kot nespremenjeno zdravilo.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v serumu pri človeku je od 87,6 do 90,8 %, brez variabilnosti v odvisnosti od koncentracije teikoplanina. Teikoplanin je v glavnem vezan na človeški serumski albumin.

Teikoplanin se ne porazdeli v eritrocite.

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je od 0,7 do 1,4 l/kg. Najvišjo vrednost V_{ss} so ugotovili v novjših študijah, v katerih je obdobje vzorčenja presegalo 8 dni.

Teikoplanin se porazdeli predvsem v pljuča, miokard in kostno tkivo; razmerje tkivo/serum presega 1. V tekočini mehurjev, sinovijski tekočini in peritonealni tekočini je bilo razmerje tkivo/serum od 0,5 do 1. Iz peritonealne tekočine se teikoplanin odstranjuje enako hitro kot iz seruma. V pleuralni tekočini in podkožnem maščevju je razmerje tkivo/serum med 0,2 in 0,5. Teikoplanin težko prodre v cerebrospinalno tekočino.

Biotransformacija

Glavna spojina v plazmi in urinu je nespremenjeni teikoplanin; to kaže na minimalno presnovo. Nastaneta dva presnovka (verjetno s hidrosilicijom), ki predstavljata od 2 do 3 % uporabljenega odmerka.

Izločanje

Nespremenjeni teikoplanin se v glavnem izloči v urinu (80 % v 16 dneh), 2,7 % uporabljenega odmerka pa se pojavi v blatu (preko izločanja v žolč) v 8 dneh po aplikaciji.

V najnovjših študijah, v katerih je vzorčenje krvi trajalo okrog 8 do 35 dni, je bil eliminacijski razpolovni čas teikoplanina od 100 do 170 ur.

Teikoplanin ima nizek celotni očistek v razponu od 10 do 14 ml/h/kg in ledvični očistek v razponu od 8 do 12 ml/h/kg; to kaže, da se teikoplanin v glavnem izloči z ledvičnimi mehanizmi.

Linearnost

Farmakokinetika teikoplanina je bila v razponu odmerkov od 2 do 25 mg/kg linearna.

Posebne skupine bolnikov

- *Okvara ledvic:*

Ker se teikoplanin izloča skozi ledvice, se njegovo izločanje zmanjšuje v skladu s stopnjo okvare ledvic. Celotni in ledvični očistek teikoplanina sta odvisna od očistka kreatinina.

- *Starejši bolniki:*

V starejši populaciji se farmakokinetika teikoplanina ne spremeni razen v primeru okvare ledvic.

- *Pediatrična populacija*

V primerjavi z odraslimi bolniki so opažali večji celotni očistek (15,8 ml/h/kg pri novorojenčkih, 14,8 ml/h/kg za povprečno starost 8 let) in krajši eliminacijski razpolovni čas (40 ur pri novorojenčkih, 58 ur pri 8-letnikih).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po ponavljajoči se parenteralni uporabi pri podganah in psih so opažali vplive na ledvice; izkazalo se je, da so ti vplivi odvisni od odmerka in reverzibilni. Študije za preučitev možnosti za ototoksičnost pri morskih prašičkih kažejo, da se lahko pojavi blaga okvara kohlearnega in vestibularnega delovanja, in sicer v odsotnosti morfološke okvare.

Subkutana uporaba teikoplanina v odmerkih do 40 mg/kg/dan pri podganah ni vplivala na plodnost samcev in samic. V študijah embriofetalnega razvoja niso opažali malformacij po subkutani uporabi odmerkov do 200 mg/kg/dan pri podganah in po intramuskularni uporabi odmerkov do 15 mg/kg/dan pri kuncih. Vendar pa se je pri podganah pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več povečala incidenca mrtvoskotenosti in pri 200 mg/kg/dan neonatalna umrljivost. Tega učinka niso zabeležili s 50 mg/kg/dan. Peri- in postnatalna študija pri podganah ni pokazala vpliva na plodnost generacije F1 ali na preživetje in razvoj generacije F2 po subkutani uporabi odmerkov do 40 mg/kg/dan.

Teikoplanin ni pokazal potenciala za antigenost (pri miših, morskih prašičkih ali kuncih), genotoksičnost ali lokalno draženje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje ali za peroralno raztopino
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Vehikel
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Teikoplanin in aminoglikozidi ob neposrednem mešanju niso združljivi, zato se jih pred injiciranjem ne sme mešati.

Če je teikoplanin uporabljen v kombiniranem zdravljenju z drugimi antibiotiki, je pripravek treba aplicirati ločeno.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti praška, kot je pakiran za prodajo:
3 leta.

Rok uporabnosti pripravljene raztopine:

Kemična in fizikalna stabilnost v skladu s priporočili pripravljene raztopine med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če ni priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Rok uporabnosti redčenega zdravila:

Kemična in fizikalna stabilnost v skladu s priporočili pripravljene raztopine med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če ni priprava/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek, kot je pakiran za prodajo:
Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega/redčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojnina

Liofilizirano zdravilo je pakirano v:

viali iz brezbarvnega stekla tipa I z uporabnim volumnom 8 ml za 100 mg, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume in plastičnim snemnim pokrovčkom rdeče aluminijske prekrivne zapore.

viali iz brezbarvnega stekla tipa I z uporabnim volumnom 10 ml za 200 mg, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume in plastičnim snemnim pokrovčkom rumene aluminijske prekrivne zapore.

viali iz brezbarvnega stekla tipa I z uporabnim volumnom 22 ml za 400 mg, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume in plastičnim snemnim pokrovčkom zelene aluminijske prekrivne zapore.

Voda za injekcije je pakirana v ampuli iz brezbarvnega stekla tipa I.

Velikosti pakiranj:

- 1 viala s praškom z 1 ampulo z vehiklom
- 5 x 1 viala s praškom s 5 x 1 ampulo z vehiklom
- 10 x 1 viala s praškom z 10 x 1 ampulo z vehiklom
- 25 x 1 viala s praškom s 25 x 1 ampulo z vehiklom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Priprava raztopine:

- Počasi injicirajte celotno količino priloženega vehikla v vialo s praškom.
- Vialo nežno vrtite med dlanmi, dokler ni prašek povsem raztopljen. Če raztopina postane penasta, jo je treba pustiti stati približno 15 minut. Uporabiti se sme le bistro ali rumeno raztopino.

Pripravljena raztopina bo vsebovala 100 mg teikoplanina v 1,5 ml, 200 mg v 3,0 ml in 400 mg v 3,0 ml.

Nominalna količina teikoplanina v viali	100 mg	200 mg	400 mg
Prostornina viala s praškom	8 ml	10 ml	22 ml
Količina, ki jo je mogoče izvleči iz ampule z vehiklom za pripravo	1,7 ml	3,14 ml	3,14 ml
Količina, ki vsebuje nominalen odmerek teikoplanina (izvlečeno s 5-ml brizgo in iglo 23 G)	1,5 ml	3,0 ml	3,0 ml

Pripravljeno raztopino se lahko injicira neposredno, lahko pa se jo dodatno razredči, ali se jo uporabi peroralno.

Priprava razredčene raztopine pred infundiranjem:

Zdravilo Targocid se lahko uporabi v naslednjih raztopinah za infundiranje:

- raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerjeva raztopina
- Ringerjev laktat raztopina
- 5 % glukoza za injekcije
- 10 % glukoza za injekcije
- raztopina 0,18 % natrijevega klorida in 4 % glukoze
- raztopina 0,45 % natrijevega klorida in 5 % glukoze

- raztopina za peritonealno dializo, ki vsebuje 1,36 % ali 3,86 % raztopine glukoze.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o., Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/01493/001 - 008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 12. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 06. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 05. 2016