

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ TARGOCID 200 mg: лиофилизат и растворувач за раствор за инјектирање
- ♦ TARGOCID 400 mg: лиофилизат и растворувач за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- TARGOCID 200 mg

Леофилизат: теикопланин (DCI) 200 mg

Експциент: натриум хлорид

Растворувач: вода за инјекции-3.2 ml во една вијала

- TARGOCID 400 mg

Леофилизат: теикопланин (DCI) 400 mg

Експциент: натриум хлорид

Растворувач: вода за инјекции-3.2 ml во една вијала

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Леофилизат и растворувач за парентерална употреба.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Targocid е индициран за третман на инфекции предизвикани од осетливи Грам позитивни причинители, вклучувајќи инфекции предизвикани од патогени резистентни на метицилин и инфекции кај пациенти кои се алергични на бета лактамски антибиотици.

Возрасни пациенти

Targocid се употребува во третманот на:

- инфекции на кожата и меките ткива,
- инфекции на горен и долен уринарен систем (со или без компликации),
- белодробни инфекции,
- ENT инфекции,
- инфекции на зглобовите и коските,
- септикемија,
- ендокардитис и перитонитис поврзани со континуирана амбулантска дијализа.

Профилактика на:

- инфективен ендокардитис кај пациенти алергични на бета лактамски антибиотици при: стоматолошки интервенции или интервенции на горниот дел од респираторниот систем изведени под општа анестезија, при



хируршки интервенции во урогениталниот и гастроинтестиналниот систем.

Деца и новородени (со исклучок на неонајтиси)

Targocid се употребува во третманот на:

- инфекции на кожата и меките ткива,
- инфекции на горен и долен уринарен систем (со или без компликации),
- белодробни инфекции,
- ENT инфекции,
- инфекции на зглобовите и коските,
- септикемија.

Треба да се земат во предвид официјалните препораки за рационална употреба на антибиотици.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Профилактика

Возрасни пациенти

Профилактика на инфективен ендокардитис: 400 mg IV за време на воведување на анестетикот. Кај пациентите со вештачка валвула теикопланин треба да се комбинира со аминогликозиди.

Куративна примена

Возрасни и постари пациенти со нормална бубрежна функција

- вообичаени белодробни инфекции, инфекции на кожа и меките ткива, уринарни инфекции, ENT инфекции и други умерени инфекции:

Ударна доза: Еднократна IV инјекција од 400 mg (соодветствува на 6 mg/kg) првиот ден
Доза на одржување: Една IV или IM инјекција од 200 mg, на ден (соодветствува на 3 mg/kg/ден).

- сејса, инфекции на коски и зглобови, ендокардитис, тешка пневмонија и други тешки инфекции

Ударна доза: IV инјекција од 400 mg (соодветствува на 6 mg/kg) на секои 12 часа, во времетраење од 1 до 4 дена.

Доза на одржување: Една IV или IM инјекција од 400 mg, на ден (соодветствува на 6 mg/kg/ден).

Одредувањето на серумските концентрации на теикопланин може да ја оптимизира терапијата. На почеток и за време на третманот на умерени или тешки инфекции, плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин над 10 mg/l (HPLC) или 15 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Одлуката за префрлање од IV на IM начин на апликација кај пациентите сејса на ендокардитис треба да се донесе по извршена клиничка проценка на пациентот.



Во одредени, многу сериозни клинички состојби, при кои теикопланин има висок МИК за причинителот (4-8 mg/l) или при кои е тешко да се предвиди серумската фамакокинетика на лекот (тешки опекотини, пациенти на единиците за интензивна нега) или во случај на слаба ткивна дистрибуција на лекот (коска, срцева валвула) се препорачува употреба на ударна доза од 3-5 инјекции од 12 mg/kg на секои 12 часа. Доколку е потребно дозата на одржување може да изнесува ≥ 12 mg/kg.

Одредувањето на серумските концентрации на теикопланин може да ја оптимализира терапијата. На почеток и за време на третманот, плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се запази постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин од 20-30 mg/l (HPLC) или 30-40 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Деца и новородени (со исклучок на неонајуси) со нормална ренална функција

Ударна доза: 10-12 mg/kg на секои 12 часа, за првите 3 инјекции.

Доза на одржување: 10-12 mg/kg/ден.

Дозирање кај не-неутропенични деца со инфекции со умерен интензитет

Ударна доза: 10 mg/kg на секои 12 часа, за првите 3 инјекции.

Доза на одржување: 6 mg/kg/ден.

Одредувањето на серумските концентрации на теикопланин може да ја оптимализира терапијата. При умерени и тешки инфекции, на почеток и за време на третманот, плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се запази постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин над 10 mg/l (HPLC) или 15 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Во одредени, многу сериозни клинички состојби, при кои теикопланин има висок МИК за причинителот (4-8 mg/l) или при кои е тешко да се предвиди серумската фамакокинетика на лекот (тешки опекотини, пациенти на единиците за интензивна нега) или во случај на слаба ткивна дистрибуција на лекот (коска, срцева валвула) на почеток и за време на третманот, плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се запази постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин 20-30 mg/l (HPLC) или 30-40 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Возрасни и постојани пациенти со ренално нарушување

Во првите 3 дена се применува стандардниот режим на дозирање. Кај пациентите со оштетена бубрежна функција не е потребно прилагодување на дозата на Targocid до 4-от ден од третманот:

- Клиренс на креатинин помеѓу 40 и 60 ml/min: дозата на Targocid треба да се преполови; и тоа или да се администрира потребната доза секој втори ден или со администрација на половина од дневната доза.
- Клиренс на креатинин помал од 40 ml/min и пациенти на хемодијализа: дозата на Targocid треба да изнесува една третина од нормалната доза; и тоа или да се администрира потребната доза секој трети ден или со администрација на една третина од дневната доза. Теикопланин не се одстранува со хемодијализа.
- За пациентите со ренално оштетување и перитонитис асоциран со континуирана амбулантска перитонеална дијализа, препорачана доза на теикопланин е 20 mg/L дијализантна течност. Кај фебрилните пациенти треба интравенски да се аплицира и ударна доза од 200 mg.

Одредувањето на серумските концентрации на теикопланин може да ја оптимализира терапијата. При умерени и тешки инфекции, на почеток и за време на третманот,



плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се запази постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин над 10 mg/l (HPLC) или 15 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Во одредени, многу сериозни клинички состојби, при кои теикопланин има висок МИК за причинителот (4-8 mg/l) или при кои е тешко да се предвиди серумската фармакокинетика на лекот (тешки опекотини, пациенти на единиците за интензивна нега) или во случај на слаба ткивна дистрибуција на лекот (коска, срцева валвула) на почеток и за време на третманот, плазматската концентрација на теикопланин треба да се следи со цел да се запази постигнување и одржување на стабилна серумска концентрација на теикопланин 20-30 mg/l (HPLC) или 30-40 mg/l (FPIA, имуноензимски метод).

Начин на апликација

Теикопланин може да се аплицира интравенски (IV) или интрамускулно (IM). При интравенска апликација лекот се зема преку болус инјекција во времетраење од 1 минута или преку 30-минутна инфузија.

Подготовка на растворот за инјектирање

Содржината од вијалата со растворувач внимателно се додава на шишенцето Targocid. По тоа шишенцето внимателно се промешува со превртување се додека прашокот комплетно не се раствори, при тоа внимавајќи да не се формира пена. Во колку се формира пена, треба да се почека додека пената не исчезне. Реконституираниот раствор е стабилен до 48 часа доколку се чува на собна температура или до 7 дена на температура од 4°C.

Приготвениот раствор за инјектирање може веднаш да се инјектира или да се разреди со некој од следните компатибилни раствори:

- изотоничен раствор на натриум хлорид 0.9%
- компатибилен раствор на натриум лактат (Рингеров лактатен раствор, Хартманов раствор).

Во случај да не се искористи, приготвениот раствор може да се чува максимум 24 часа на собна температура и до 7 дена температура од 2 - 4°C;

- 5% раствор на гликоза
- раствор кој содржи 0.18% натриум хлорид и 4% гликоза

Вака приготвениот раствор мора да се искористи во период од 24 часа;

- раствор за перитонеална дијализа кој содржи 1.36% или 3.86% гликоза

Приготвениот раствор е стабилен до 28 дена на температура од 4°C.

Во раствори за перитонеална апликација кои содржат инсулин или хепарин теикопланин е стабилен до 48 часа на температура од 37°C.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Теикопланин е контраиндициран кај:

- пациенти со позната преосетливост кон теикопланин.
- неонатуси.

Лекот не се препорачува за употреба за време на доење (видете дел 4.6).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Кај пациентите со ренална инсуфициенција дозата од лекот треба да се прилагоди (видете дел 4.2).



Во случај на долготрајна терапија и/или примена на високи дози теикопланин (посебно за време на првиот месец од третманот) се препорачува да се прави редовна контрола на крвната слика, како и контрола на функцијата на бубрезите и црниот дроб. Треба редовно да се спроведуваат функционални ренални и аудиолошки тестови особено во случај на:

- продолжен третман кај пациенти со бубрежни оштетувања,
- истовремена употреба на други нефро и/или неуротоксични лекови. Во оваа група на лекови припаѓаат: аминокликозиди, колистин, амфотерицин Б, циклоспорин, дисплатин, фуросемид и етакринска киселина.

Кај пациенти со позната хиперсензитивност кон ванкомицин, теикопланин треба да се користи со голема претпазливост, бидејќи не можат да се исклучи појавата на вкрстена хиперсензитивност. Меѓутоа, историја на “Синдром на црвен човек” кој може да се јави во текот на терапијата со ванкомицин, не е контраиндикација за Targocid. Targocid содржи натриум. Една доза од лекот содржи $< 1 \text{ mmol}$ натриум; овој лек е "sodium free".

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

INR дисбаланс

Пријавени се голем број на случаи на зголемен ефект на пероралните антикоагуланси кај пациенти кои се на терапија со антибиотици. Предиспонирачки фактори се: присутната инфекција, изразена инфламација, возраста и општата состојба на пациентот. Во ваков случај тешко е да се одреди која е улогата на инфекцијата, а која на третманот во предизвикување на INR дисбаланс. Оваа појава е почеста при терапија со одредени антибиотици, посебно: флуорокинолони, макролиди, циклини, котримоксазол и некои цефалоспорици.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Анималните студии не укажуваат на тератоген ефект на лекот. Достапни се ограничени клинички податоци.

Земајќи го во предвид терапискиот бенефит од употребата на теикопланин, лекот се препорачува за употреба за време на било кој стадиум од бременоста ако потенцијалната корист за мајката го надминува ризикот за фетусот. При употреба на теикопланин за време на бременост кај новороденото треба да се направат аудиолошки испитувања (отоакустична спроводливост) заради докажаната ототоксичност на лекот.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

За време на третманот со теикопланин може да се јави вртоглавица. Во овој случај пациентот не треба да вози или управува со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА



Хиперсензитивни реакции: раш, еритем, пруритус, треска, анафилактички реакции (бронхоспазам, анафилактичен шок, ангиоедем).

Кожни нарушувања: многу ретки случаи на булозни кожни реакции: Stevens-Johnson Syndrome, токсична епидермална некролиза, исклучително ретки случаи на мултиформен еритем.

Хејпатоли парнушувања: транзиторно зголемено ниво на серумски трансаминази и/или алкална фосфатаза.

Крв: еозинофилија, тромбоцитопенија, ретки случаи на тешка неутропенија, агранулоцитоза реверзибилна по прекин на третманот (посебно се јавува при употреба на високи дози и за време на првиот месец од третманот).

Гастроинтестинални нарушувања: гадење, повраќање, дијареа.

Ренални оштетувања: транзиторна елевација на серумски креатинин, многу ретки случаи на ренална инсуфициенција. Која најчесто се јавува кај пациенти со тешки инфекции, постоечка ренална болест и/или на терапија со потенцијално нефротоксични лекови.

Невролошки нарушувања: вртоглавица, главоболка, лесно намалување на слухот, тинитус и вестибуларни пореметувања.

Локални реакции: локална болка, тромбоза, еритем и абсцес на местото на инјектирање.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Теикопланин не може да се отстрани од организмот со хемодијализа. При предозирање со теикопланин се препорачува примена на симптоматска терапија.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

Фармаколошка група: ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ
АТС код: J01XA02

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Теикопланин е бактерициден, гликопептиден антибиотик, кој се продуцира со ферментација од *Actinoplanes teichomyceticus*.

Антимикробен спектар

Гранични вредности по кои се разликуваат осетливите од интринзичните или резистентните микроорганизми се: $S \leq 4 \text{ mg/l}$; $R > 16 \text{ mg/l}$.

Преваленцата на појава на стекната резистенција кон теикопланин кај одредени специеси може да варира во зависност од просторот и временскиот период. Заради ова потребно е да се имаат податоци за локалната резистенција кон теикопланин, посебно при третман на тешки инфекции. Овие податоци служат како ориентациони водичи за осетливоста на некој бактериен сој кон теикопланин.



Варијабилноста на преваленцата на резистенција во Франција е наведена во табелата подолу:

категорија	Инциденца на стекната резистенција во Франција (>10%)
Суспектибилни видови Грам позитивни аеробни бактерии <i>Bacillus</i> <i>Enterococci</i> <i>Listeria</i> <i>Rhodococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus non-aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Анаеробни бактерии <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionbacterium acnes</i>	5-15%
Суспектибилни видови Грам позитивни аеробни бактерии <i>Actinomyces</i> <i>Erysipelotrix</i> <i>Heterofermentativen Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Pediococcus</i> Грам негативни аеробни бактерии Коки и бацили <i>Chlamydia</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema</i>	

Теикопланин не покажа вкрстена резистенција со другите класи на антибиотици. Бактерициден синергизам е докажан *in vitro* со аминокликозиди против *Enterococci* и *Staphylococci*. *In vitro* комбинацијата на теикопланин со флуорирани кинолони примарно покажува адитивен ефект, а понекогаш и синергистичко дејство против *Staphylococci*.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Ајсорџија

По перорална апликација теикопланин не се ресорбира. По интрамускулна апликација биорасположивоста на лекот изнесува 94%.



Дистрибуција (серумски концентрации)

По инјектирањето теикопланин брзо пенетрира во ткивата, вклучувајќи ја кожата, масното и коскениот ткиво, а највисоки концентрации се постигнуваат во бубрезите, трахеата, белите дробови и надбубрежните жлезди. Теикопланин не се дистрибуира во цереброспиналниот ликвор.

По интравенска администрација на теикопланин кај луѓе регистрирана е бифазична дистрибуција на лекот (брза дистрибуциона фаза проследена со пролонгирана фаза); со полуживот од 0.3 и 3 часа, соодветно. Фазата на дистрибуција е проследена со бавна елиминација на лекот (полуживотот на елиминација изнесува 70-100 часа).

Единечна доза

Пет минути по интравенска администрација на доза од 3 или 6 mg/kg кај здрави испитаници, се постигнуваат serumски концентрации од 53.4 и 111.8 mg/l, соодветно. Дваесет и четири часа по инјектирањето регистрирани се serumски концентрации од 2.1 и 4.2 mg/l, соодветно.

Повеќекратни дози

Кај здрави испитаници беше аплицирана доза од 400 mg теикопланин, на секои 12 часа, преку инфузија со времетраење од 30 минути во период од 5 дена. Беа регистрирани serumски концентрации од 5.6 ± 0.7 mg/l и 9.4 ± 1.5 mg/l, по апликација на првата и втората инјекција, соодветно. По апликација на следните инјекции serumските концентрации на теикопланин мерени на секои 12 часа останаа повисоки од 10 mg/l.

По интравенска апликација на доза од 400 mg теикопланин, на секои 12 часа кај неутропенични пациенти, 24 часа по апликација на втората инјекција регистрирана е serumска концентрација од 10.8 ± 5.7 mg/l.

Кај здрави испитаници интрамускулно беа аплицирани 6 инјекции од 200 mg, од кои првите 3 инјекции беа аплицирани на 12 часа, а наредните 3 инјекции по интервали од 24 часа. Дваесет и четири часа по апликација на последната инјекција беше измерена serumска концентрација од 6.1 mg/l.

Теикопланин во 90-95% се врзува за плазматските протеини.

Ткивна дистрибуција

При стабилна концентрација на лекот во плазмата волуменот на дистрибуција варира од 0.6-1.2 l/kg. По инјекција на теикопланин маркиран со радиоактивна супстанција регистрирано е дека лекот брзо се дистрибуира во ткивата (посебно во кожата и коските) а потоа достигнува високи концентрации во бубрезите, трахеата, белите дробови и надбубрежните жлезди. Леукоцитите го превземаат теикопланин со што се зголемува нивната антибактериска активност. Теикопланин не се дистрибуира во еритроцитите, цереброспиналната течност и масното ткиво.

По IV апликација на доза од 400 mg кај луѓе беа регистрирани следните ткивни концентрации на лекот:

- Спонгиозна коска: беа постигнати концентрации од 10.8 mcg/g и 7.1 mcg/g во периодот од 0.5 часа и 24 часа по апликација на инјекцијата, соодветно.
- Компактна коска: беа постигнати концентрации од 6.1 mcg/g и 4.9 mcg/g во периодот од 0.5 часа и 24 часа по апликација на инјекцијата, соодветно.
- Инфламаторен синовијален ексудат: беа постигнати концентрации од 4 mg/l и 1.4 mg/l во периодот од 6 часа и 24 часа по апликација на инјекцијата, соодветно.
- Белодробно ткиво: беа постигнати концентрации од 7.9 mcg/g и 4.5 mcg/g



во периодот од 30 ни 60 минути по апликација на инјекцијата, соодветно.

- Плеврален ексудат: 6 часа по апликација беше постигната средна максимална концентрација од 2.8 mg/l.
- Перитонеална течност: 1 час по апликација беше постигната концентрација од 27.9 mg/l.

Биотрансформација

Не се докажани метаболити на теикопланин. Над 80% од аплицираната доза се излачува преку урината во непроменета форма.

Елиминација

- Кај пациентите со нормална ренална функција: внесената доза теикопланин скоро целата се елиминира преку урината како непроменет лек. Полуживотот на елиминација на теикопланин изнесува од 70-100 часа.
- Кај пациентите со ренално оштетување: регистрирана е побавна елиминација на лекот во однос на пациентите со нормална функција на бубрезите. Постои поврзаност помеѓу терминалниот полуживот на елиминација и креатининскиот клиренс.
- Кај постари пациенти: промените во елиминацијата на теикопланин воглавно се должат на физиолошкото дегенерирање на реналната функција.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Натриум хлорид

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

Нереконституиран лек: да се чува подалеку од извор на топлина.

По реконституирање: реконституираниот раствор може да се чува 48 часа на собна температура и 7 дена на температура од 4° C.

По разредување: растворот треба да се употреби во согласност со препораките за употребениот разредувач (видете дел 4.2)

6.4 ПАКУВАЊЕ

- **TARGOCID 200 mg:** 1 шишенце со 200 mg лиофилизат + 1 вијала со 3.2 ml растворувач;
- **TARGOCID 400 mg:** 1 шишенце со 400 mg лиофилизат + 1 вијала со 3.2 ml растворувач;



7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

SANOFI-AVENTIS S.p.A.

Localita Valcanello

03012 Anagni

Italy

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

САНОФИ-АВЕНТИС Македонија Дооел-Скопје, Ленинова бр.5,

Скопје, Република Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Maj 2012

