

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Targocid 200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Targocid 400 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg teikoplanin motsvarande minst 200 000 IE.

En injektionsflaska innehåller 400 mg teikoplanin motsvarande minst 400 000 IE.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Porös, benvit, homogen massa

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Targocid är indicerat för vuxna och barn från födseln för parenteral behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner,
- benvävnads- och ledinfektioner,
- sjukhusförvärd pneumoni,
- samhällsförvärd pneumoni,
- komplicerade urinvägsinfektioner,
- infektiös endokardit,
- peritonit i samband med kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD),
- bakteriemi som uppkommer i samband med någon av de ovan angivna indikationerna.

Targocid är även indicerat som alternativ peroral behandling vid *Clostridium difficile*-infektionsassocierad diarré och kolit.

Där det är tillämpligt bör teikoplanin administreras i kombination med andra antibakteriella läkemedel.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen och behandlingstiden bör justeras i enlighet med den underliggande infektionens typ och svårighetsgrad samt patientens kliniska svar, och patientfaktorer såsom ålder och njurfunktion.

Mätning av serumkoncentrationer

Dalkoncentrationer av teikoplanin i serum bör kontrolleras vid steady-state efter att laddningsdosregimen har slutförts för att säkerställa att en lägsta dalkoncentration i serum har uppnåtts:

- Vid de flesta grampositiva infektioner, bör dalkoncentrationer av teikoplanin vara minst 10 mg/l uppmätt med HPLC, eller minst 15 mg/l uppmätt med immunokemisk fluorescenspolarisation (FPIA) metod.
- Vid endokardit och andra svåra infektioner, bör dalkoncentrationer av teikoplanin vara 15–30 mg/l uppmätt med HPLC, eller 30–40 mg/l uppmätt med FPIA-metoden.

Vid underhållsbehandling bör kontroll av dalkoncentrationer av teikoplanin i serum utföras minst en gång per vecka för att säkerställa att dessa koncentrationer är stabila.

Vuxna och äldre patienter med normal njurfunktion

Indikationer	Laddningsdos		Underhållsdos	
	Laddningsdosregim	Måldalkoncentrationer på dag 3 till 5	Underhållsdos	Måldalkoncentrationer vid underhållsbehandling
- Komlicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner - Pneumoni - Komlicerade urinvägsinfektioner	6 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 intravenösa eller intramuskulära administreringar	> 15 mg/l ¹	6 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt en gång dagligen	> 15 mg/l ¹
- Benvävnads- och ledinfektioner	12 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 till 5 intravenösa administreringar	> 20 mg/l ¹	12 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt en gång dagligen	> 20 mg/l ¹
- Infektiös endokardit	12 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme under 3 till 5 intravenösa administreringar	30–40 mg/l ¹	12 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller intramuskulärt en gång dagligen	> 30 mg/l ¹

¹ Uppmätt med FPIA

Dosen ska justeras på kroppsvikt oberoende av patientens vikt.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör baseras på det kliniska svaret. Vid infektiös endokardit anses vanligtvis minst 21 dagar vara lämpligt. Behandlingen bör inte överskrida 4 månader.

Kombinationsbehandling

Teikoplanin har ett begränsat spektrum av antibakteriell verkan (grampositiv). Det är inte lämpligt som enskilt läkemedel för behandling av vissa typer av infektioner såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd som känslig eller det finns stark misstanke om att de(n) mest sannolika patogenen(-erna) borde vara lämplig(a) för behandling med teikoplanin.

Clostridium difficile-infektionsassocierad diarré och kolit

Rekommenderad dos är 100–200 mg administrerat peroralt två gånger dagligen under 7 till 14 dagar.

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig, såvida inte njurfunktionen är nedsatt (se nedan).

Vuxna och äldre patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig förrän den fjärde behandlingsdagen, då dosen bör justeras för att upprätthålla rätt dalkoncentration i serum, se tabell ovan.

Efter den fjärde behandlingsdagen:

- Vid lindrig till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 30–80 ml/min): underhållsdosen bör halveras, antingen genom att administrera dosen varannan dag eller genom att administrera halva denna dos en gång dagligen.
- Vid grav njurinsufficiens (kreatininclearance under 30 ml/min) och hos hemodialyspatienter: dosen bör vara en tredjedel av den vanliga dosen, antingen genom att den initiala dosen administreras var tredje dag eller genom att en tredjedel av denna dos administreras en gång dagligen.

Teikoplanin elimineras inte genom hemodialys.

Patienter som behandlas med kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD)

Efter en enskild intravenös laddningsdos med 6 mg/kg kroppsvikt administreras 20 mg/l i varje påse med dialyslösning under första veckan, 20 mg/l i varannan påse den andra veckan och därefter 20 mg/l i nattpåsen under den tredje veckan.

Pediatrisk population

Dosrekommendationerna är desamma hos vuxna och barn över 12 år.

Nyfödda och spädbarn upp till 2 månader:

Laddningsdos

En enskild dos med 16 mg/kg kroppsvikt, administrerad intravenöst genom infusion på den första dagen.

Underhållsdos

En dos på 8 mg/kg kroppsvikt, administrerad intravenöst genom infusion en gång dagligen.

Barn (2 månader till 12 år):

Laddningsdos

En enskild dos med 10 mg/kg kroppsvikt administrerad intravenöst var 12:e timme, upprepas 3 gånger.

Underhållsdos

En enskild dos med 6–10 mg/kg kroppsvikt, administrerad intravenöst en gång dagligen.

Administreringssätt

Teikoplanin ska administreras intravenöst, alternativt i vissa fall intramuskulärt. Den intravenösa injektionen kan administreras antingen som bolusdos under 3 till 5 minuter eller som en 30 minuters infusion.

För nyfödda bör endast infusionsmetoden användas.

Vid *C. difficile* associerad diarré och kolit ska Targocid administreras peroralt.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot teikoplanin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Teikoplanin ska inte administreras genom intraventrikulär användning.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga, livshotande överkänslighetsreaktioner, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats för teikoplanin (t.ex. anafylaktisk chock). Om en allergisk reaktion mot teikoplanin uppstår, ska behandlingen utsättas omedelbart och tillämpliga akutåtgärder bör inledas.

Teikoplanin ska administreras med försiktighet hos patienter med känd överkänslighet mot vankomycin, eftersom korsöverkänslighetsreaktioner, inklusive fatal anafylaktisk chock, kan uppstå.

Tidigare anamnes av red man syndrome vid användning av vankomycin utgör ingen kontraindikation mot användning av teikoplanin.

Infusionsrelaterade reaktioner

I sällsynta fall (även vid första dosen) har red man syndrome (ett komplex av symtom innefattande klåda, urtikaria, erytem, angioneurotiskt ödem, takykardi, hypotoni och dyspné) observerats.

Dessa reaktioner kan upphöra med avbruten eller långsam infusion. Infusionsrelaterade reaktioner kan begränsas om den dagliga dosen inte ges som bolusinjektion, utan infunderas under 30 minuter.

Allvarliga kutana reaktioner

Allvarliga kutana reaktioner (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) vilka kan vara livshotande eller fatala har rapporterats vid användning av teikoplanin (se avsnitt 4.8). Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har också rapporterats vid användning av teikoplanin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador eller pustulösa utslag, eller andra tecken på hudöverkänslighet) och övervakas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på allvarliga hudreaktioner förekommer bör behandlingen med teikoplanin utsättas och alternativ behandling övervägas.

Antibakteriellt spektrum

Teikoplanins antibakteriella spektrum är begränsat till grampositivabakterier. Det är inte lämpligt som enskilt läkemedel för behandling av vissa typer av infektioner såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd som känslig eller vid stark misstanke om att de(n) mest sannolika patogenen(-erna) borde vara lämplig(a) för behandling med teikoplanin.

Vid rationell användning av teikoplanin bör hänsyn tas till det antibakteriella spektrumet, säkerhetsprofilen och lämpligheten av antibakteriell standardbehandling för att behandla den enskilda patienten. Med denna utgångspunkt förväntas i de flesta fall teikoplanin användas för att behandla svåra infektioner hos patienter för vilka standardbehandling med andra antibiotika anses vara olämplig.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats i samband med teikoplaninbehandling (se avsnitt 4.8). Regelbundna hematologiska undersökningar, inklusive fullständigt blodstatus, rekommenderas under behandlingen.

Nefrotoxicitet

Nefrotoxicitet och njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlas med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter med njurinsufficiens som behandlas med den höga laddningsdosen av teikoplanin, och de som får teikoplanin i kombination med eller följande andra läkemedel med känd nefrotoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin och cisplatin) bör kontrolleras noggrant och bör få hörseltest (se "Ototoxicitet" nedan).

Eftersom teikoplanin i huvudsak utsöndras via njurarna, ska teikoplanindosen anpassas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Ototoxicitet

Liksom med andra glykopeptider har ototoxicitet (dövhet och tinnitus) rapporterats hos patienter som behandlats med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar tecken och symtom på

hörselnedsättning eller sjukdomar i innerörat under behandling med teikoplanin bör noggrant följas upp och kontrolleras, särskilt vid långvarig behandling och hos patienter med njursinsufficiens. Patienter som behandlas med teikoplanin i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller neurotoxisk/ototoxisk potential (t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra) bör kontrolleras noggrant och nyttan av teikoplanin utvärderas om hörseln försämras.

Särskilda försiktighetsåtgärder måste vidtas när teikoplanin administreras till patienter med samtidig behandling med ototoxiska och/eller nefrotoxiska läkemedel för vilka det rekommenderas att regelbundna hematologiska-, lever- och njurfunktionsprover tas.

Superinfektion

Liksom med andra antibiotika kan användning av teikoplanin, särskilt om den är långvarig, leda till överväxt av icke-känsliga organismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen, måste lämpliga åtgärder vidtagas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Teikoplanin och aminoglykosidlösningar är oförenliga och får inte blandas för injektion; dock är de förenliga i dialysvätska och kan användas vid behandling av CAPD-relaterad peritonit.

Teikoplanin ska användas med försiktighet i kombination med eller i följd efter andra läkemedel med känd nefrotoxisk och/eller neurotoxisk/ototoxisk potential. Dessa inkluderar t.ex. aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra (se avsnitt 4.4 "Nefrotoxicitet" och "Ototoxicitet"). Det finns dock ingen evidens för synergistisk toxicitet i kombination med teikoplanin.

I kliniska studier har teikoplanin administrerats till många patienter som redan behandlats med olika läkemedel, inklusive andra antibiotika, antihypertensiva medel, anestetika, läkemedel för hjärtat och diabetesmedel utan evidens på skadliga interaktioner.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från användning av teikoplanin hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3): hos råttor fanns en ökad incidens av dödfödsel och neonatal mortalitet. Den potentiella risken för människa är okänd. Därför bör inte teikoplanin användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. En potentiell risk för skador på innerörat och njurar hos fostret kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om teikoplanin utsöndras i bröstmjölk. Det finns ingen information om utsöndrande av teikoplanin i mjölk hos djur. Beslut om amning ska fortsätta/avbrytas eller behandlingen med teikoplanin ska fortsätta/utsättas bör tas med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen med teikoplanin för modern.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur har inte visat någon evidens för nedsatt fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Targocid har liten effekt på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

Teikoplanin kan orsaka yrsel och huvudvärk. Förmågan att köra fordon eller använda maskiner kan påverkas. Patienter som drabbas av dessa biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan anges samtliga biverkningar som förekom med en större incidens än placebo och hos fler än en patient enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i ordning efter fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/ 10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Abscess		Superinfektion (överväxt av icke känsliga organismer)
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni, eosinofili			Agranulocytos, neutropeni, pancytopeni
Immun-systemet		Anafylaktisk reaktion (anafylaxi) (se avsnitt 4.4)			Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk			Kramper
Öron och balansorgan		Dövhet, hörselnedsättning (se avsnitt 4.4), tinnitus, vestibulär sjukdom			
Blodkärl		Flebit			Tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm			
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, illamående			

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/ 10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	Utslag, erytem, klåda		Red man syndrome (t.ex. rodnad på övre delen av kroppen) (se avsnitt 4.4)		Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos, erythema multiforme, angioödem, exfoliativ dermatit, urtikaria (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Förhöjt serumkreatinin			Njursvikt (inklusive akut njursvikt) (se nedan beskrivning av utvalda biverkningar)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Smärta, feber				Abscess på injektionsstället, frossa (stelhet)
Undersökningar		Förhöjda transaminaser (övergående avvikande transaminaser), förhöjda alkaliska fosfataser i blodet (övergående avvikande alkaliska fosfataser)			

Beskrivning av utvalda biverkningar

* Baserat på litteraturreporter är den uppskattade frekvensen för nefrotoxicitet ca 2% hos patienter som får en låg laddningsdos på i genomsnitt 6 mg/kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på i genomsnitt 6 mg/kg en gång dagligen.

I en observationssäkerhetsstudie efter godkännande som inkluderade 300 patienter med en medelålder på 63 år (behandlade för ben- och ledinfektion, endokardit eller andra svåra infektioner) som fick den höga doseringsregimen 12 mg/kg två gånger dagligen (5 laddningsdoser som median) följt av en underhållsdos på 12 mg/kg en gång dagligen var den observerade frekvensen av bekräftad nefrotoxicitet 11,0% (95% KI = [7,4%; 15,5%]) under de första 10 dagarna. Den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista dosen var 20,6% (95% KI = [16,0%; 25,8%]). Hos patienter som fick mer än 5 höga laddningsdoser på 12 mg/kg två gånger dagligen, följt av en underhållsdos på 12 mg/kg en gång dagligen, observerades den kumulativa frekvensen av nefrotoxicitet från början av behandlingen upp till 60 dagar efter den sista administreringen till 27% (95% KI = [20,7%; 35,3%]) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

Fall av oavsiktlig administrering av för höga doser till pediatrika patienter har rapporterats. I ett fall förekom agitation hos en 29 dagar gammal nyfödd som administrerats 400 mg intravenöst (95 mg/kg).

Behandling

Behandling av överdosering av teikoplanin bör vara symtomatisk.

Teikoplanin elimineras inte genom hemodialys och endast långsamt genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA02

Verkningsmekanism

Teikoplanin hämmar tillväxten av känsliga organismer genom att förhindra cellväggens biosyntes på ett annat ställe än det som påverkas av betalaktamer. Peptidoglykansyntesen blockeras genom specifik bindning till D-alanyl-D-alanin.

Resistensmekanism

Resistens mot teikoplanin kan baseras på följande mekanismer:

- Modifierad målstruktur: denna form av resistens har särskilt förekommit vid *Enterococcus faecium*. Modifieringen baseras på utbyte av D-alanin-D-alanin hos aminosyrakedjan i en mureinprekursor med D-Ala-D-laktat, vilket minskar affiniteten till glykopeptider. De ansvariga enzymerna är D-laktat dehydrogenas eller ligas syntetiserat av den resistenta bakterien.
- Stafylokockernas minskade känslighet eller resistens mot teikoplanin baseras på överproduktionen av mureinprekursorer till vilka teikoplanin binds.

Korsresistens mellan teikoplanin och glykopeptiden vankomycin kan förekomma. Ett antal vankomycinresistenta enterokocker är känsliga för teikoplanin (Van-B fenotyp).

Brytpunkter för känslighetstestning

Brytpunkterna för minsta hämmande koncentration (MIC) enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), version 10,0, 1 januari 2020 visas i följande tabell:

Mikroorganism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤ 2 mg/l	> 2 mg/ml
Koagulasnegativa stafylokocker ^a	≤ 4 mg/l	> 4 mg/ml
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/ml
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C, G ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/ml

Mikroorganism	Känslig	Resistent
Gruppen viridans streptokocker ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/ml

- a* MIC för glykopeptid är beroende av metod och bör fastställas genom mikrospädning av buljong (referens ISO 20776-1). *S. aureus* med MIC-värden för vankomycin på 2 mg/ml är på gränsen för MIC-fördelningen för vildtyper och det kan förekomma ett försämrat kliniskt svar.
- b* Icke-mottagliga isolat är sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering av och antimikrobiella känslighetstester på sådana isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Teikoplaninets antimikrobiella verkan beror i huvudsak på tiden under vilken serumkoncentrationen är högre än patogenens minsta hämmande koncentration (MIC).

Känslighet

Prevalensen av resistens kan variera geografiskt samt över tid för vissa arter och lokal information gällande resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör vid behov efterfrågas när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Corynebacterium jeikeium ^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (inklusive meticillinresistenta stammar)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae underart *equisimilis* ^a

(Streptokocker grupp C och G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokocker i gruppen viridans ^{a b}

Anaeroba grampositiva bakterier

Clostridium difficile ^a

Peptostreptococcus spp. ^a

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Naturligt resistent bakterier

Alla gramnegativa bakterier

Andra bakterier

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

- a* Inga aktuella data fanns tillgängliga då tabellerna publicerades. Primärlitteratur, standardvolym och behandlingsrekommendationer förutsätter känslighet
- b* Samlingsterm för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på de faktiska streptokockarterna

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Teikoplanin administreras parenteralt (intravenöst eller intramuskulärt). Efter intramuskulär administrering är biotillgängligheten för teikoplanin (jämfört med intravenös administrering) nästan fullständig (90 %). Efter sex dagliga intramuskulära administreringar med 200 mg är den genomsnittliga (SD) maximala teikoplaninkoncentrationen ($C_{\max}$) 12,1 (0,9) mg/l och uppstår 2 timmar efter administrering.

Efter en laddningsdos på 6 mg/kg administrerad intravenöst var 12:e timme under 3 till 5 administreringar, varierar $C_{\max}$ -värden mellan 60 till 70 mg/l och $C_{\min}$ ligger vanligtvis över 10 mg/l. Efter en intravenös laddningsdos med 12 mg/kg administrerad var 12:e timme under 3 administreringar beräknas genomsnittliga värden för $C_{\max}$ och $C_{\min}$ vara cirka 100 mg/l respektive 20 mg/l.

Efter en underhållsdos på 6 mg/kg administrerad en gång dagligen är värdena $C_{\max}$ och $C_{\min}$ cirka 70 mg/l respektive 15 mg/l. Efter en underhållsdos på 12 mg/kg en gång dagligen varierar $C_{\min}$ -värdena mellan 18 till 30 mg/l.

Vid administrering peroralt absorberas inte teikoplanin från magtarmkanalen. Vid peroral administrering med 250 eller 500 mg som enskild dos hos friska individer detekteras inte teikoplanin i serum eller urinen, men återfinns endast i feces (cirka 45 % av administrerad dos) som oförändrat läkemedel.

Distribution

Bindning till serumproteiner hos människa varierar från 87,6 till 90,8 % utan någon variation i funktionen hos teikoplaninkoncentrationerna. Teikoplanin binds i huvudsak till serumalbumin hos människa. Teikoplanin distribueras inte till röda blodkroppar.

Distributionsvolymen vid steadystate (V_{ss}) varierar från 0,7 till 1,4 l/kg. De högsta V_{ss} -värdena observeras i de nyligen utförda studier där provtagningsperioden var längre än 8 dagar.

Teikoplanin distribueras i huvudsak i lung-, myokard- och benvävnad med vävnads-/serumkvoter över 1. I blåsvätska, synovialvätska och peritonealvätska varierade vävnads-/serumkvoten från 0,5 till 1. Elimineringen av teikoplanin från peritonealvätska sker med samma hastighet som från serum. I pleuravätska och subkutan fettvävnad ligger vävnads-/serumkvoten mellan 0,2 och 0,5. Teikoplanin penetrerar inte med lätthet in i cerebrospinalvätska (CSV).

Metabolism

Teikoplanin i oförändrad form är den huvudsakliga föreningen som identifieras i plasma och urin, vilket tyder på minimal metabolism. Två metaboliter bildas sannolikt genom hydroxylering och representerar 2 till 3 % av administrerad dos.

Eliminering

Oförändrat teikoplanin utsöndras i huvudsak via urinvägarna (80 % inom 16 dagar) medan 2,7 % av administrerad dos återfinns i feces (utsöndring via gallan) inom 8 dagar efter administrering.

Elimineringshalveringstiden för teikoplanin varierar från 100 till 170 timmar i de senast utförda studierna där blodprover togs under cirka 8 till 35 dagar.

Teikoplanin har en låg total clearance i intervallet 10 till 14 ml/timme/kg och en njurclearance i intervallet 8 till 12 ml/timme/kg, vilket tyder på att teikoplanin i huvudsak utsöndras via njurens mekanism.

Linjäritet

Teikoplanin uppvisade linjär farmakokinetik i dosintervallet 2 till 25 mg/kg.

Särskilda populationer

- *Nedsatt njurfunktion:*

Eftersom teikoplanin elimineras via njurarna, minskar elimineringen av teikoplanin i enlighet med graden av nedsatt njurfunktion. Teikoplaninets totala clearance och njurclearance beror på kreatininclearance.

- *Äldre patienter:*

Hos äldre patienter modifieras inte teikoplaninets farmakokinetik annat än vid nedsatt njurfunktion.

- *Pediatrisk population*

En högre total clearance (15,8 ml/timme/kg för nyfödda, 14,8 ml/timme/kg för en genomsnittlig ålder på 8 år) och en kortare elimineringshalveringstid (40 timmar för nyfödda, 58 timmar för 8 år) observeras jämfört med hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepad parenteral administrering till råtta och hund observerades effekter på njurarna som visades vara dosberoende och reversibla. Studier för att undersöka potentialen att orsaka ototoxicitet hos marsvin tyder på att en lindrig nedsättning av kockleär och vestibulär funktion är möjlig vid avsaknad av morfologisk skada.

Subkutan administrering av teikoplanin med upp till 40 mg/kg/dag hade ingen effekt på hanens eller honans fertilitet hos råtta. I embryofetala utvecklingsstudier observerades inga missbildningar efter subkutan administrering med upp till 200 mg/kg/dag hos råtta och intramuskulär administrering med upp till 15 mg/kg/dag hos kanin. Hos råtta fanns dock en ökad incidens av dödfödsel vid doser på 100 mg/kg/dag och högre samt neonatal mortalitet vid 200 mg/kg/dag. Denna effekt rapporterades inte vid 50 mg/kg/dag. En peri- och postnatal studie på råtta visade inga effekter på fertiliteten hos F1-generationen eller på överlevnad och utveckling hos F2-generationen efter subkutan administrering med upp till 40 mg/kg/dag.

Teikoplanin uppvisade ingen potential att orsaka antigenicitet (hos mus, marsvin eller kanin), genotoxicitet eller lokal irritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Teikoplanin och aminoglykosider är inkompatibla vid direkt blandning och får inte blandas före injektion.

Om teikoplanin administreras vid kombinationsbehandling med andra antibiotika måste beredningen administreras separat.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulvrets hållbarhet i originalförpackning:

3 år

Hållbarhet för beredd och utspädd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning för beredd lösning preparerad enligt rekommendation har påvisats under 24 timmar vid 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden innan användning, som vanligtvis inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver i originalförpackning:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Originalförpackning:

Det frystorkade läkemedlet är förpackat i:

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med användbar volym på 10 ml för 200 mg förseglad med brombutylgummipropp och gul avdragbar plastförslutning på en övre del av aluminium.

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med användbar volym på 22 ml för 400 mg förseglad med brombutylgummipropp och grön avdragbar plastförslutning på en övre del av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 5 injektionsflaskor med pulver
- 10 injektionsflaskor med pulver
- 25 injektionsflaskor med pulver

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Preparering av beredd lösning:

Lösningen bereds genom att tillsätta 3,14 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med 200 mg och 400 mg. Vattnet tillsätts långsamt till flaskan och flaskan rullas tills pulvret är helt upplöst för att undvika skumbildning. Om det bildas skum bör lösningen stå i cirka 15 minuter. Använd endast klar lösning. Färgen på lösningen kan variera från gulaktig till mörkt gul.

Injektionsflaskans nominella teikoplanininnehåll	200 mg	400 mg
Volym i injektionsflaskan med pulver	10 ml	22 ml
Volym innehållande nominell teikoplanindos (extraherad med 5 ml-spruta och 23 G-kanyl)	3,0 ml	3,0 ml

Den beredda lösningen kan injiceras direkt eller alternativt spädas ytterligare, eller administreras peroralt.

Preparering av spädd lösning före infusion:

Targocid kan administreras i följande infusionslösningar:

- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

- Ringerlösning
- Ringer-laktatlösning
- Dextrosinjektion 50 mg/ml (5 %)
- Dextrosinjektion 100 mg/ml 10 %)
- Natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) och glukoslösning 40 mg/ml (4 %)
- Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) och glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Peritonealdialyslösning innehållande glukoslösning 13,6 mg/ml (1,36 %) eller 38,6 mg/ml (3,86 %).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB
Box 30052
104 25 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 12562
400 mg: 12563

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-06-21/ 2010-06-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-02

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se.