#

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таргоцид 400 mg прах и разтворител за инжекционен/инфузионен или перорален разтвор Targocid 400 mg powder and solvent for solution for injection/infusion or oral solution

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 400 mg тейкопланин (teicoplanin) еквивалентно на не по-малко от 400 000IU След разтваряне, разтворът ще съдържа 400 mg тейкопланин в 3,0 ml

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен или перорален разтвор

Прах за инжекционен/инфузионен или перорален разтвор: почти бяла, пореста хомогенна маса.

Разтворител: бистра, безцветна течност.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Tapгоцид е показан при възрастни и деца още от раждането, за парентерално лечение на следните инфекции (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

* усложнени инфекции на кожата и меките тъкани,
* инфекции на костите и ставите,
* вътреболнична пневмония,
* пневмония, придобита в обществото,
* усложнени инфекции на пикочните пътища,
* инфекциозен ендокардит,
* перитонит, свързан с продължителна амбулаторна перитонеална диализа (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD),
* бактериемия, която настъпва вследствие на някоя от изброените по-горе показания.

Таргоцид е показан също като алтернативно перорално лечение на диария и колит, свързани с инфекция с *Clostridium difficile.*

При необходимост, тейкопланин трябва да се прилага в комбинация с други антибактериални средства.

Трябва да се обърне внимание на официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални средства.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и продължителността на лечението трябва да бъдат коригирани в зависимост от типа и тежестта на подлежащата инфекция и от клиничния отговор на пациента, и от фактори от страна на пациента като например възраст и бъбречна функция.

Определяне на серумните концентрации

С цел да се осигури поддържане на най-ниска минимална серумна концентрация, серумните най-ниски концентрации на тейкопланин трябва да бъдат определяни в стационарно състояние, след прилагане на натоварваща доза:

* За повечето Грам-положителни инфекции, най-ниски нива на тейкопланин от поне 10 mg/l, когато са измерени чрез високо ефективна течна хроматография (HPLC), или поне 15 mg/l, когато са измерени по метода на флуоресцентен поляризационен имунологичен анализ (Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA).
* За ендокардит и други тежки инфекции, най-ниски нива на тейкопланин от 15-30 mg/l когато се измерват с HPLC, или 30-40 mg/l когато се измерват с метода FPIA.

За да се осигури постоянство на тези концентрации, по време на поддържащото лечение, контролиране на серумните концентрации на тейкопланин може да бъде провеждано поне веднъж седмично.

Възрастни и пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показания** | **Натоварваща доза** | **Поддържаща доза** |
| **Режим с натоварваща доза** | **Прицелни най- ниски концентрации от 3 до 5 ден** | **Поддържаща доза** | **Прицелни най-ниски концентрации по време на поддържането** |
| * Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
* Пневмония

Усложнени инфекции на пикочните пътища | 6 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа заЗ интравенозни или интармускулни приложения | >15 mg/11 | 6 mg/kg телесно тегло интравенозно или интрамускулно веднъж дневно | >15 mg/11 веднъж седмично |
| * инфекции на костите и ставите
 | 12 mg/kg телесно теглона всеки 12 часа за 3 до 5 интравенозни приложения | >20 mg/11 | 12 mg/kg телесно тегло интравенозно или интрамускулно веднъж дневно | >20 mg/11 |
| * инфекциозен ендокардит
 | 12 mg/kg телесно теглона всеки 12 часа за3 до 5 интравенозни приложения | 30-40 mg/11 | 12 mg/kg телесно тегло интравенозно или интрамускулно веднъж дневно | >30 mg/11 |

1 Измерено чрез FPIA

Дозата трябва да се регулира в зависимост от телесното тегло на пациента.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде определена въз основа на клиничния отговор. При инфекциозен ендокардит най-малко 21 дни обикновено се считат за подходящи. Лечението не трябва да надвишава 4 месеца.

Комбинирана терапия

Тейкопланин има ограничен спектър на антибактериална активност (Грам положителни). Той не е подходящ за употреба като монотерапия за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът не е вече доказан и не се знае, че е чувствителен или се подозира, че най-вероятният патоген (и) ще бъде (ат) подходящ (и) за лечение с тейкопланин.

*Диария и колит, свързани с инфекция с Clostridium difficile*

Препоръчваната доза е 100-200 mg приложена перорално два пъти дневно за 7 до 14 дни.

Старческа популация

Не се изисква коригиране на дозата, освен ако няма бъбречно увреждане (вж. по-долу).

Възрастни и пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция

Не се изисква коригиране на дозата до четвъртия ден от лечението, по време на които дозировката трябва да бъде коригирана за да се поддържа минимална серумна концентрация най-малко от 10 mg/1 когато се определя с HPLC, или поне 15 mg/L когато се измерва с FPIA метод.

След четвъртия ден на лечение:

* При лека и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min): поддържащата доза трябва да бъде намалена на половина или чрез приложение на дозата на всеки два дни или чрез приложение на половината от дозата веднъж дневно.
* При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) и при пациенти на хемодиализа: дозата трябва да бъде една трета от обичайната доза, или чрез приложение на първоначалната доза на всеки трети ден или чрез приложение на една трета от тази доза веднъж дневно.

Тейкопланин не се отстранява чрез хемодиализа.

Пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD)

След еднократна интравенозна натоварваща доза от 6 mg/kg телесно тегло, 20 mg/1 се прилагат в разтвора в диализния сак през първата седмица, 20 mg/1 в различни сакове през втората седмица и след това 20 mg/1 в нощния сак през третата седмица.

Педиатрична популация

Препоръките за дозиране са същите при възрастни и деца над 12 годишна възраст.

*Новородени и деиа на възраст до 2 месеиа:*

*Натоварваща доза*

Една единична доза от 16 mg/kg телесно тегло, приложена интравенозно чрез инфузия през първия ден. *Поддържаща доза*

Една единична доза от 8 mg/kg телесно тегло приложена интравенозно чрез инфузия веднъж дневно.

*Деиа (2месеиа до 12 години):*

*Натоварваща доза*

Една единична доза от 10 mg/kg телесно тегло приложена интравенозно на всеки 12 часа, повторена 3 пъти.

*Поддържаща доза*

Една единична доза от 6-10 mg/kg телесно тегло приложена интравенозно веднъж дневно.

Начин на приложение

Тейкопланин трябва да бъде приложен чрез интравенозен или интрамускулен път на въвеждане.

Интравенозната инжекция може да бъде приложена или като болус за 3 до 5 минути или като 30-минутна инфузия.

При новородени трябва да бъде използван само инфузионния начин на прилагане.

При диария и колит, свързани с инфекция с *Clostridium difficile* да бъде използван перорален начин на прилагане.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте

точка 6.6.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към тейкопланин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни, живото-застрашаващи реакции, понякога фатални са били съобщавани при прилагане на тейкопланин (напр. анафилактичен шок). Ако настъпят алергични реакции към тейкопланин, лечението трябва да бъде прекратено незабавно и трябва да започнат подходящи спешни мерки.

Тейкопланин трябва да се прилага с внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към ванкомицин, тъй като могат да възникнат реакции на кръстосана свръхчувствителност, включително фатален анафилактичен шок.

Въпреки това, анамнеза за синдрома на "червения човек“ (red man syndrome") при ванкомицин, не е противопоказание за употребата на тейкопланин.

Реакции, свързани с инфузията

В редки случаи (дори при първа доза), се наблюдава синдрома на "червения човек“ (комплекс от симптоми, включващи сърбеж, уртикария, еритема, ангионевротичен оток, тахикардия, хипотония, диспнея).

Спиране или забавяне на инфузията може да доведе до прекратяване на тези реакции. Реакциите, свързани с инфузията могат да бъдат ограничени, ако дневната доза не се прилага чрез болус инжекция, а чрез инфузия за период от 30 минути.

Тежки булозни реакции

При употребата на тейкопланин са съобщавани живото-застрашаващи или дори фатални кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN). Ако се появят симптоми или признаци на SJS или TEN (напр. нарастващ кожен обрив често с мехури или лезии по лигавиците), лечението с тейкопланин трябва да се прекрати незабавно.

Спектър на антибактериалната активност

Тейкопланин има ограничен спектър на антибактериална активност (*Грам - положителни).* Не е подходящ за употреба като монотерапия за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът е вече доказан и е потвърдено, че е чувствителен или се подозира, че най-вероятния патоген (и) ще е податлив на лечение с тейкопланин.

За рационалното приложение на тейкопланин е необходимо да се вземат предвид бактериалният спектър на действие, профилът на безопасност и пригодността на стандартната антибактериална терапия за лечение на отделния пациент. Въз основа на това се очаква, че в повечето случаи тейкопланин ще бъде използван за лечение на тежки инфекции при пациенти, за които стандартното антибактериално лечение се счита за неподходящо.

Схема на лечение с натоварваща доза

Тъй като данните за безопасността са ограничени, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, когато тейкопланин се прилага в дози от 12 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. При тази схема на лечение, допълнително към препоръчаното периодично хематологично изследване, трябва да се наблюдават стойностите на креатинин в кръвта.

Тейкопланин не трябва да се прилага интравентрикуларно.

Тромбоцитопения

При употреба на тейкопланин се съобщава за тромбоцитопения. По време на лечението се препоръчват периодични хематологични изследвания, включително пълна кръвна картина.

Нефротоксичност

При пациенти, лекувани с тейкопланин се съобщава за бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациенти с бъбречна недостатъчност и/или такива, приемащи тейкопланин едновременно или след други лекарствени продукти с известен нефротоксичен потенциал (аминогликозиди, колистин, амфотерицин В, циклоспорин и цисплатин), трябва да бъдат внимателно проследявани и да се включат за изследвания на слуха.

Тъй като тейкопланин се екскретира предимно чрез бъбреците, дозата на тейкопланин трябва да се коригира при пациенти с бъбречно нарушение (вж. точка 4.2).

Ототоксичност

Както при другите гликопептиди, при пациенти, лекувани с тейкопланин, се съобщава за ототоксичност (глухота и тинитус) (вж. точка 4.8). Пациенти, които проявяват признаци и симптоми на увреден слух или нарушения на вътрешното ухо по време на лечение с тейкопланин трябва да бъдат внимателно оценявани и наблюдавани, особено в случай на продължително лечение и ако пациентите са с бъбречна недостатъчност. Пациенти, приемащи тейкопланин едновременно с или след други лекарствени продукти с известен невротоксичен/ототоксичен потенциал (аминогликозиди, циклоспорин, цисплатин, фуроземид и етакринова киселина), трябва да бъдат внимателно проследявани и ползата от тейкопланин да се прецени, ако слухът се влоши.

Трябва да бъдат взети специални предпазни мерки, когато тейкопланин се прилага при пациенти, при които се налага едновременно лечение с ототоксични и/или нефротоксични лекарствени продукти, за които се препоръчва извършване на редовни хематологични, чернодробни и бъбречни функционални тестове.

Суперинфекция

Както и при други антибиотици, приложението на тейкопланин, особено ако е продължително, може да доведе до свръх растеж на нечувствителни микроорганизми. Ако по време на терапията възникне сулеринфекция, трябва да се предприемат подходящи действия.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията.

Тейкопланин и разтвори на аминогликозиди са несъвместими и не трябва да бъдат смесвани за инжектиране, обаче, те са съвместими в течности за диализа и могат свободно да се прилагат при лечение на перитонит, свързан с продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

Тейкопланин трябва да се използва внимателно едновременно или след други лекарствени продукти с известен нефротоксичен или ототоксичен потенциал. Те включват аминогликозиди, колистин, амфотерицин В, циклоспорин, цисплатин, фуроземид и етакринова киселина (вж. точка 4.4). Въпреки това, няма доказателство за синергична токсичност при комбинации с тейкопланин.

В клинични проучвания, тейкопланин е бил прилаган върху много пациенти, които вече са получавали различни лекарства, включително други антибиотици, антихипертензивни, анестетични средства, кардиологични лекарствени продукти и антидиабетни средства, без доказателство за нежелано взаимодействие.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на тейкопланин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3): при плъхове има повишена честота на мъртвородени и неонатална смъртност. Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Поради това, тейкопланин не трябва да бъде употребяван по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Не може да бъде изключен потенциален риск от увреждане на вътрешното ухо и бъбреците на фетуса (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Не е известно дали тейкопланин се екскретира в кърмата. Няма информация относно екскрецията на тейкопланин в млякото на животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/ преустанови терапията с тейкопланин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с тейкопланин за майката.

### Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни не са показали доказателство за нарушен фертилитет.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tapгоцид повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Тейкопланин може да причини замайване и главоболие. Способността за шофиране или работа с машини може да бъде засегната. Пациенти, които имат тези нежелани реакции не трябва да шофират и да работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени всички нежелани реакции, които са настъпили с честота по-висока, отколкото при плацебо и при повече от един пациент, като е използвана следната конвенция:

Много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000);много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Когато се прилагат дози тейкопланин от 12 mg/kg телесно тегло два пъти дневно, трябва да се проследява за нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо- органен клас** | **Чести (≥1/100 до****<1/10)** | **Нечести (≥1/1 000 до****<1/100)** | **Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)** | **Много редки (<1/10 000)** | **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| Инфекции и инфестации |  |  | Абсцес |  | Суперинфекция (свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми) |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Левкопения, тромбоцитопения, еозинофилия |  |  | Агранулоцитоза, неутропения |
| Нарушения на имунната система |  | Анафилактична реакция (анафилаксия) (вж. точка 4.4) |  |  | DRESS синдром (лекарствена реакция с еозинофилия и системнисимпоми),анафилактичен шок (вж.точка 4.4) |
| Нарушения на нервната система |  | Замайване, главоболие |  |  | Припадъци |
| Нарушения на ухото и лабиринта |  | Глухота, загуба на слуха (вж. точка 4.4), тинитус, вестибуларни нарушения |  |  |  |
| Съдови нарушения |  | Флебит |  |  | Тромбофлебит |
| Респиратор­ни, гръдни и медиастастина лни нарушения |  | Бронхоспазъм |  |  |  |
| Стомашно- чревни нарушения |  | Диария, повръщане, гадене |  |  |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив, еритема, сърбеж |  | синдром на "червения човек“ (т.е. зачервяване на горната частна тялото) (вж. точка 4.4). |  | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens- Johnson, еритема мултиформе, ангиоедем, ексфолиативен дерматит, уртикария (вж. точка 4.4) |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | Повишени нива на креатинин в кръвта |  |  | Бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност) |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Болка, пирексия |  |  |  | Абсцес на мястото на инжектиране, студени тръпки (втрисане) |
| Изследвания |  | Повишени трансаминази (преходно нарушение на трансаминазите), Повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта (преходно нарушение на алкалната фосфатаза), Повишени нива на креатинин в кръвта (преходно повишение на серумния креатинин) |  |  |  |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### Симптоми

Съобщавани са случаи на инцидентно приложение на прекомерно високи дози при педиатрични пациенти. При един случай е настъпила ажитация при новородено на 29 дни, на което са били приложени 400 mg интравенозно (95 mg/kg).

### Овладяване

Лечението при предозиране с тейкопланин трябва да е симптоматично.

Тейкопланин не се отстранява чрез хемодиализа и само бавно се отстранява чрез перитонеална диализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални гликопептиди, АТС код: J01XA 02

Механизъм на действие

Тейкопланин потиска растежа на чувствителни микроорганизми чрез намеса в биосинтеза на клетачната стена на място различно от мястото на действие на беталактамите. Синтеза на пептидогликан се блокира чрез специфично свързване с D-аланил-D-аланин остатъци.

Механизъм на резистентност

Резистентност към тейкопланин може да се основава на следните механизми:

* Изменена таргетна структура: тази форма на резистентност се среща по-специално при *Enterococcus faecium.* Изменението се основава на смяна на крайните D-аланин-D-аланин групи от амино-киселинната верига на муреиновия прекурсор с D-Ала-D-лактат, което понижава афинитета към ванкомицин. Отговорните ензими са синтезирани наново D-лактат дехидрогеназа или лигаза.
* Намалената чувствителност или резистентност на стафилококи към тейкопланин се основава на свръхпродукция на муреинови прекурсори, към които се свързва тейкопланин.

Може да възникне кръстосана резистентност между тейкопланин и гликопротеина ванкомицин. Редица ванкомицин-резистентни ентерококи са чувствителни към тейкопланин (Van-B фенотип).

Гранични стойности при изпитване за чувствителност

Граничните стойности на MIC според Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), версия 7.1 Март 10,2017 са показани в следващата таблица:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизъм** | **Чувствителен** | **Резистентен** |
| *Staphylococcus aureus a b* | ≤2 mg/1 | >2 mg/L |
| Коагулаза-негативни стафилококи a,b | ≤4 mg/1 | >4 mg/L |
| *Enterococcus* spp. | ≤2 mg/1 | >2 mg/L |
| *Стрептококи от* групи А, В, С, G b | ≤2 mg/1 | >2 mg/L |
| *Streptococcus pneumoniae b* | ≤2 mg/1 | >2 mg/L |
| Стрептококи от групата Viridans b | ≤2 mg/1 | >2 mg/L |
| Грам-положителни анаероби с изключение на *Clostridium difficile* | IE | IE |
| ФК/ФД (не-свързани с определен вид) гранични стойностис’ | IE | IE |
| *a* MICs на гликопептидите са зависими от метода и трябва да бъдат определени чрез микроразреждане на бульон (референция ISO 20776). *S. aureus* със стойности на MIC от 2 mg/L за ванкомицин са на границата на MIC разпределението на дивия тип и може да има нарушен клиничен отговор. Граничните стойности за резистентност към *S. aureus са* намалени до 2 mg/L, за да се избегне съобщаване за междинни GISA изолати, тъй като сериозни инфекции с GISA изолати са нелечими с повишени дози ванкомицин или тейкопланин.*b* Не нечувствителни изолати са редки или все още не са докладвани. Идентифицирането и резултатът от изпитването за чувствителност към антибиотици върху такъв изолат трябва да бъдат потвърдени и изолата да бъде изпратен в референтна лаборатория..*с* . IE "показва, че не са налице достатъчно доказателства, че организмът или групата са подходящи за терапия с агента. Може да бъде съобщена MIC с коментар, но без придружаваща категоризация S, I или R |

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Антимикробната активност на тейкопланин зависи основно от продължителността на времето, през което нивото на веществото е по-високо от минималната инхибираща концентрация за патогена.

Чувствителност

Разпространението на резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е необходима информация на локално ниво относно резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от средството поне при някои видове инфекции е под въпрос.

|  |
| --- |
| **Обичайно чувствителни видове*****Аеробни Грам-положителни бактерии****Corynebacterium Jeikeium а**Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus* (включително метицилин резистентни видове)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis a*(Стрептококи от групи C & G )*Streptococcus pneumoniae**Streptococcus pyogenes*Стерптококи от групата viridans ab***Анаеробни Грам-положителни бактерии****Clostridium difficile а**Peptostreptococcus spp.а* |
| **Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем*****Аеробни Грам-положителни бактерии****Enterococcus faecium**Staphylococcus epidermidis**Staphylococcus haemolyticus**Staphylococcus hominis* |
| **Бактерии c присъща резистентност**Всички Грам-отрицателни бактерии***Други бактерии****Chlamydia spp.**Chlamydophila spp.**Legionella pneumophila**Mycoplasma spp.* |
| ***а*** Към момента на публикуване на таблиците данни не са налични. Основната литература,стандартите и препоръките за лечение предполагат чувствителност***b*** Събирателен термин за хетерогенна група от видове стрептококи. Честотата на резистентност може да варира в зависимост от определения вид стрептококи. |

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбния

Тейкопланин се прилага парентерално (интравенозно или интрамускулно). След интрамускулно приложение, бионаличността на тейкопланин (сравнена с интравенозно приложение) е почти пълна (90%). След шест дневно интрамускулно приложение на 200 mg средната (SD) максимална концентрация на тейкопланин (Сmax) се равнява на 12,1 (0,9) mg/1 и се достига 2 часа след приложението.

След натоварваща доза от 6 mg/kg приложена интравенозно на всеки 12 часа за 3 до 5 приложения, стойностите на С^ варират от 60 до 70 mg/l и Сtrough обичайно е над 10 mg/1. След интравенозна натоварваща доза от 12 mg/kg приложена на всеки 12 часа за 3 приложения, средните стойности на С^ и Ctrough са оценени приблизително на около 100 mg/1 и 20 mg/1, съответно.

След поддържаща доза от 6 mg/kg приложена веднъж дневно стойностите на Сmax и Ctrough са приблизително 70 mg/l и 15 mg/l, съответно. След поддържаща доза от 12 mg/kg веднъж дневно стойностите на Сtrough варират от 18 до 30 mg/l.

Когато се прилага перорално, тейкопланин не се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Когато се прилага перорално в еднократни дози от 250 или 500 mg на здрави хора, тейкопланин не се открива в серума или урината, а се открива само във фецеса (около 45% от приложената доза) като непроменен лекарствен продукт.

Разпределение

Свързването с човешките серумни протеини варира от 87.6 до 90.8% без промяна в зависимост от концентрацията на тейкопланин. Тейкопланин се свързва основно с човешкия серумен албумин. Тейкопланин не се разпределя в червените кръвни клетки.

Обемът на разпределение при стационарно състояние (Vss) варира от 0.7 до 1.4 mL/kg. Най-високите стойности на Vss са наблюдавани при скорошни проучвания, при които периодът за вземане на проби надвишава 8 дни.

Тейкопланин се разпределя предимно в белия дроб, миокарда и костната тъкан със съотношение тъкан/ серум, надвишаващо 1. В течности на мехури, синовиална течност и перитонеална течност, съотношението тъкан/серум варира от 0.5 до 1. Елиминирането на тейкопланин от перитонеалната течност се осъществява със същата скорост, както *и от* серума. В плевралната течност и подкожната мастна тъкан съотношенията тъкан/серум се между 0.2 и 0.5. Тейкопланин не прониква лесно в цереброспиналната течност (CSF).

Биотрансформация

Непроменената форма на тейкопланин е основното съединение идентифицирано в плазмата и урината, показващо минимален метаболизъм. Образуват се два метаболита вероятно чрез хидроксилиране и представляват 2 до 3% от приложената доза.

Елиминиране

Непроменения тейкопланин се екскретира основно чрез урината (80% в рамките на 16 дни) докато 2.7% от приложената доза се откриват във фецеса (чрез екскреция в жлъчката) в рамките на 8 дни след приложението.

Елиминационния полуживот на тейкопланин варира от 100 до 170 часа в последните изпитвания, при които продължителността на вземане на кръвни проби е около 8 до 35 дни.

Тейкопланин има нисък общ клирънс в диапазона от 10 до 14 ml/h/kg и бъбречен клирънс в диапазона от 8 до 12 ml/h/kg, показвайки че тейкопланин се екскретира основно чрез бъбречен механизъм.

Линейност

Тейкопланин показва линейна фармакокинетика при дозиране от 2 до 25 mg/kg.

**Специални популации**

* *Бъбречно увреждане:*

*Тъй* като тейкопланин се елиминира чрез бъбреците, елиминирането на тейкопланин намалява в съответствие със степента на бъбречно увреждане. Общият и бъбречният клирънс на тейкопланин зависят от креатининовият клирънс.

* *Пациенти в старческа възраст:*

При популацията в старческа възраст, фармакокинетиката на тейкопланин не се засяга, освен при случай на бъбречно увреждане.

* *Педиатрична популация*

В сравнение с възрастните пациенти се наблюдава по-висок общ клирънс (15,8 ml/h/kg за новородени, 14,8 ml/h/kg за средна възраст 8 години) и по-кратък елиминационен полуживот (40 часа за новородени; 58 часа за 8 годишни).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

След многократно парентерално приложение при плъхове и кучета, са наблюдавани ефекти върху бъбреците, като е доказано, че са дозозависими и обратими. Изпитвания за изследване на потенциала за предизвикване на ототоксичност при морски свичета, показват че е възможно леко увреждане на кохлеарната и вестибуларна функция, при отсъствие на морфологично увреждане.

Подкожно приложение на тейкопланин в дози до 40 mg/kg/дневно не засягат фертилитета при мъжки и женски плъхове. При изпитвания върху ембрио-феталното развитие, не са наблюдавани малоформацин след подкожно приложение на дози до 200 mg/kg/дневно при плъхове и интрамускулно в дози до 15 mg/kg/дневно при зайци. Въпреки това, при плъховете, е имало повишена честота на мъртвородени при дози от 100 mg/kg/дневно и по-високи и неонатална смъртност при дози от 200 mg/kg/дневно. Такъв ефект не е съобщаван при дози от 50 mg/kg/дневно. Пери- и постнатално проучване при плъхове показва липса на ефекти върху фертилитета на поколението F1 или върху оцеляването и развитието на поколението F2 след подкожно приложение на до 40 mg/kg/дневно.

Тейкопланин не показва никакъв потенциал да предизвиква антигенност (при мишки, морски свинчета или зайци), генотоксичност или локално дразнене.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД

бул. „Цариградско шосе” 90

гр. София 1784

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800051

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.02.1998 г./22.10.2015 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31.01.2017 г.