

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### ТАРГОЦИД

### (TARGOCID®)

#### Загальна характеристика:

**міжнародна назва:** тейкопланін;

**основні фізико-хімічні властивості:** пориста, майже білого кольору (кольору слонової кістки), гомогенна маса;

**склад:** 1 флакон містить тейкопланіну 200 мг або 400 мг;

**допоміжні речовини:** натрію хлорид;

**розчинник** – вода для ін'єкцій.

**Форма випуску.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Глікопептидні антибіотики. Код АТС J01X A02.

**Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Тейкопланін є глікопептидним антибіотиком системної дії, продуктом ферментації *Acinoplanes teichomyceticus*, який має бактерицидну активність проти аеробних та анаеробних грампозитивних бактерій. Тейкопланін інгібує ріст чутливих мікроорганізмів за рахунок втручання в біосинтез мембран клітин у місцях, відмінних від місць дії бета-лактамних антибіотиків.

Тести *in vitro* підтверджують, що тейкопланін є активним проти наступних чутливих грампозитивних аеробів: *Bacillus*, *Enterococci*, *Listeria*, *Rhodococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus non-aureus*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* та анаеробів: *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*.

До стійких до тейкопланіну мікроорганізмів належать *грампозитивні аероби*, такі як *Actinomyces*, *Erysipelothrix*, *Heterofermentative Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Nocardia asteroides*, *Pediococcus*, а також *грамнегативні аероби*, такі як коки, бацили та *інші мікроорганізми*: хламідії, мікобактерії, мікоплазми, рикетсії, трепонеми.

Тейкопланін не виявляє перехресної резистентності з іншими класами антибіотиків.

Бактерицидний синергізм спостерігався *in vitro* з аміноглікозидами проти *Enterococci* та *Staphylococci*. Комбінація тейкопланіну і фторхінолонів зазвичай чинить адитивну, іноді -синергічну дію проти *Staphylococci*.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції становить 94 %.

##### Розподіл (концентрації в сироватці).

Характер розподілу концентрацій у сироватці після внутрішньовенного введення двофазовий (спочатку - швидка фаза розподілу, потім - фаза повільного розподілу) з напівперіодами приблизно 0,3 і 3 години, відповідно. Після фази розподілу відбувається повільна елімінація, напівперіод якої відповідає 70 -100 годинам.

##### Одноразова доза.

Через 5 хв після внутрішньовенної ін'єкції дози 3 мг/кг або 6 мг/кг у здорових осіб сироваткові концентрації досягають 53,4 і 111,8 мг/л відповідно. Залишкові концентрації в сироватці через 24 години після ін'єкції становлять 2,1 і 4,2 мг/л відповідно.

##### Повторні дози.

У випадку введення тейкопланіну шляхом 30-хвилинної інфузії в дозі 400 мг кожні 12 годин протягом 5 днів, у здорових осіб середні залишкові концентрації в сироватці після першої ін'єкції становлять  $5,6 \pm 0,7$  мг/л, а після другої -  $9,4 \pm 1,5$  мг/л. Після подальших ін'єкцій концентрації в сироватці стабільно перевищують 10 мг/л через 12 годин.

У випадку введення препарату хворим з нейтропенією в перший день лікування шляхом внутрішньовенної ін'єкції в дозі 400 мг кожні 12 годин, через 24 години після другої ін'єкції залишкова концентрація становить  $10,8 \pm 5,7$  мг/л.

У здорових осіб після 6 внутрішньом'язових ін'єкцій по 200 мг через кожні 12 годин для перших трьох ін'єкцій і кожні 24 години – для останніх трьох ін'єкцій залишкова концентрація через 24 години після останнього введення становить 6,1 мг/л.

#### Зв'язування з білками плазми крові.

Зв'язується з альбуміном на 90-95 %.

#### Тканинний розподіл.

Очевидний об'єм розподілу в стадії насичення знаходиться в межах 0,6 - 1,2 л/кг.

Після ін'єкції тейкопланіну, міченого радіоактивним ізотопом, встановлено, що він швидко проникає в тканини (особливо в шкірну та кісткову), потім досягає високих концентрацій у нирках, трахеї, легенях і наднирникових залозах. Тейкопланін поглинається лейкоцитами і збільшує їх антибактеріальну активність.

Тейкопланін не проникає в еритроцити, цереброспінальну рідину та жирову тканину.

Після внутрішньовенного введення одноразової дози 400 мг у тканинах спостерігались такі концентрації:

- губчатий шар кістки: 10,8 мкг/г і 7,1 мкг/г через 0,5 і 24 години після ін'єкції відповідно;
- компактний шар кістки: 6,1 мкг/г і 4,9 мкг/г через 0,5 і 24 години після ін'єкції відповідно;
- синовіальна рідина при запаленні: отримані концентрації становили 4 і 1,4 мг/л через 6 і 24 години після ін'єкції відповідно;
- легенева тканина: отримані концентрації становили 7,9 і 4,5 мкг/г через 30 і 60 хв після ін'єкції відповідно;
- плевральна рідина: середня максимальна концентрація - 2,8 мг/л - досягалась через 6 годин після введення;
- перитонеальна рідина: концентрація становила 27,9 мг/л через 1 годину після введення.

#### Біотрансформація.

Метаболітів тейкопланіну не виявлено. Понад 80 % введеного тейкопланіну виводиться із сечею в незміненому вигляді через 16 днів.

#### Виведення.

- Особи з нормальною функцією нирок: введений тейкопланін майже повністю виводиться із сечею в незміненому вигляді. Кінцевий період напіввиведення продукту - 70 -100 годин.
- Пацієнти з нирковою недостатністю: тейкопланін елімінується повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Існує взаємозв'язок між кінцевим періодом напіввиведення і кліренсом креатиніну.
- Особи літнього віку: зміни у виведенні тейкопланіну відображають лише вікове погіршення ниркової функції.

**Показання для застосування.** Інфекції, спричинені грампозитивними бактеріями, в тому числі чутливими та резистентними до метициліну, а також інфекції у хворих, які мають алергію до бета-лактамних антибіотиків.

#### Дорослі.

##### Лікування:

- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції верхніх та нижніх сечових шляхів з ускладненнями та без них;
- легеневі інфекції;
- інфекції вуха, горла, носа;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія;
- ендокардит;
- перитоніт, пов'язаний з амбулаторним хронічним перитонеальним діалізом.

##### Профілактика:

- профілактика інфекційного ендокардиту у разі алергії на бета-лактамні антибіотики:
  - у стоматології або при процедурах у верхніх відділах дихальних шляхів під загальною анестезією;
  - під час хірургічних втручань на сечостатевому та шлунково-кишковому тракці.

Діти (крім новонароджених).

Лікування:

- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції верхніх та нижніх сечовивідних шляхів з ускладненнями та без них;
- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції вуха, горла, носа;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія.

**Спосіб застосування та дози.**

*При застосуванні антибактеріальних засобів необхідно чітко дотримуватися встановлених рекомендацій.*

Профілактика.

Дорослі.

Профілактика інфекційного ендокардиту: 400 мг внутрішньовенно під час введеної анестезії.  
Пацієнтам із пересадкою серцевого клапана тейкопланін комбінують з аміноглікозидом.

Лікування.

Загальна тривалість лікування залежить від типу, тяжкості та індивідуальних особливостей організму пацієнта.

Дорослі та люди літнього віку з нормальною нирковою функцією.

- Інфекції дихальних шляхів, інфекції шкіри та м'яких тканин, сечового тракту, вуха, горла, носа та інші інфекції середнього ступеня тяжкості:
  - навантажувальна доза: стандартна доза - 400 мг/добу (що зазвичай становить 6 мг/кг/добу) у вигляді однієї внутрішньовенної ін'єкції (в перший день);
  - підтримуюча терапія: стандартна доза - 200 мг/добу (що зазвичай становить 3 мг/кг/добу) у вигляді однієї внутрішньовенної чи внутрішньом'язової ін'єкції на добу.
- Септицемія, інфекції кісток і суглобів, ендокардит, хвороби легень тяжкого перебігу та інші тяжкі інфекції:
  - навантажувальна доза: стандартна доза – по 400 мг (що зазвичай становить 6 мг/кг) внутрішньовенно, кожні 12 годин, з 1 по 4 день.
  - підтримуюча терапія: стандартна доза 400 мг/добу (що зазвичай становить 6 мг/кг/добу) у вигляді однієї внутрішньовенної чи внутрішньом'язової ін'єкції на добу.

Досягти оптимальної дози допомагає визначення концентрацій антибіотика в плазмі крові. У випадку помірної чи більш тяжкої інфекції під час введення навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі не менше 10 мг/л (визначення методом високоефективної рідинної хроматографії, HPLC) чи 15 мг/л (визначення методом імуноензимної флуоресцентної поляризації, FPIA), а також під час підтримуючої терапії, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

При підтримуючій терапії під час лікування септицемії та ендокардиту перехід до внутрішньом'язового шляху введення залежить від клінічного перебігу захворювання.

- При деяких, особливо тяжких клінічних ситуаціях, коли мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) тейкопланіну є високими (4-8 мг/л), враховуючи бактеріальне навантаження, або коли фармакокінетику препарату в сироватці крові передбачити важко (значні опіки, інтенсивна терапія тощо), або за умови низького тканинного розподілу (кістки, клапан серця), рекомендована навантажувальна доза - 3-5 ін'єкцій по 12 мг/кг кожні 12 годин. У випадку необхідності можна призначати підтримуючі дози - до 12 мг/кг і вище.

Досягти оптимальної дози допомагає визначення концентрацій антибіотика в плазмі крові. Під час отримання навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі в межах 20-30 мг/л (HPLC) або 30-40 мг/л (FPIA), а також під час підтримуючої терапії, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

Діти (крім новонароджених) з нормальною нирковою функцією.

Доза та тривалість лікування залежать від типу та тяжкості інфекції:

- навантажувальна доза: для перших трьох ін'єкцій - по 10 - 12 мг/кг, кожні 12 годин;
- підтримуюча терапія: 10 мг/кг/добу.

Деякі інфекції середнього ступеня тяжкості (без нейтропенії):

- навантажувальна доза: для перших трьох ін'єкцій - по 10 мг/кг кожні 12 годин;
- підтримуюча терапія: 6 мг/кг/добу.

Досягти оптимальної дози допомагає визначення концентрацій антибіотика в плазмі крові. У випадку помірної чи більш тяжкої інфекції під час отримання навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі не менше 10 мг/л (HPLC) чи 15 мг/л (FPIA), а також під час підтримуючої терапії, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

При деяких, особливо тяжких клінічних станах, коли MIC тейкопланіну є високими (4-8 мг/л), враховуючи бактеріальне навантаження, або коли фармакокінетику препарату в сироватці крові передбачити важко (значні опіки, інтенсивна терапія тощо), або за умов низького тканинного розподілу (кістки, клапан серця), під час отримання навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі між 20 і 30 мг/л (HPLC) або 30-40 мг/л (FPIA) та під час підтримуючої терапії, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

Дорослі та люди літнього віку з нирковою недостатністю.

Протягом перших 3 днів рекомендується дотримуватися стандартного режиму лікування:

- якщо кліренс креатиніну становить 40-60 мл/хв, стандартна доза має бути розділена навпіл (вводити початкову дозу кожні два дні або - половину дози щоденно);
- якщо кліренс креатиніну становить < 40 мл/хв, а також для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, дозу слід зменшити до 1/3 (вводити таку саму дозу 1 раз на три дні або – щоденно вводити 1/3 дози). Тейкопланін не виводиться під час гемодіалізу.

Для хворих зі зниженою функцією нирок і вторинним перитонітом, який виник в результаті безперервного амбулаторного перитонеального діалізу, рекомендовано дозовий режим – по 20 мг тейкопланіну на 1 літр діалізної рідини та навантажувальну дозу – 200 мг внутрішньовенно (для пацієнтів із високою температурою).

Досягти оптимальної дози допомагає визначення концентрацій антибіотика в плазмі крові. У випадку помірної чи більш тяжкої інфекції під час отримання навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі не менше 10 мг/л (HPLC) чи 15 мг/л (FPIA), а також під час підтримуючої терапії, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

При деяких особливо тяжких клінічних ситуаціях, коли MIC тейкопланіну є високими (4-8 мг/л), враховуючи бактеріальне навантаження, або коли фармакокінетику препарату в сироватці крові передбачити важко (значні опіки, інтенсивна терапія тощо), або за умов низького тканинного розподілу (кістки, клапан серця), під час отримання навантажувальних доз необхідно відстежувати залишкові плазмові концентрації, щоб переконатися в досягненні стабільних залишкових концентрацій у плазмі між 20 і 30 мг/л (HPLC) або 30-40 мг/л (FPIA) та під час підтримувального лікування, щоб переконатися, що ці концентрації є стабільними.

### Спосіб застосування.

Вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Внутрішньовенне введення здійснюється протягом 1 хвилини або шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв.

*Спосіб приготування розчину:* весь розчинник повільно ввести у флакон, після чого обережно покачати між долонями, доки порошок повністю не розчиниться. Уникайте утворення бульбашок! Якщо виникне піна, залиште флакон у вертикальному положенні доти, доки вона не зникне. Отриманий таким чином готовий ізотонічний (рН 7,5) розчин може зберігатися не більше 48 годин при кімнатній температурі та 7 діб – при температурі 4° С.

Готовий розчин можна вводити ін'єкційно або розводити:

0,9 % розчином натрію хлориду;

розчином на основі лактату натрію (Рінгер-лактату, Гартмана).

Після розведення у таких розчинах препарат можна зберігати не більше 24 годин при кімнатній температурі або 7 діб – при температурі 4° С

5 % розчином глюкози;

розчином 0,18 % натрію хлориду та 4 % глюкози

Приготовлений таким чином розчин може зберігатися протягом 24 годин.

Розчином для перитонеального діалізу, який містить 1,36 % або 3,86 % глюкози.

Приготовлений таким чином розчин може зберігатися протягом 28 діб при температурі 4° С.

Тейкопланін зберігає свою стабільність протягом 48 годин при температурі 37° С у складі розчинів для перитонеального діалізу, які містять інсулін або гепарин.

### **Побічна дія.**

- Реакції підвищеної чутливості: висипання, еритема, свербіж, висока температура, анафілактичні реакції (ангіоедема, бронхоспазм, анафілактичний шок).

- Ураження шкіри: дуже рідко – важкі бульозні шкірні реакції (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, у виняткових випадках – поліформна еритема).

- Печінкові розлади: тимчасове зростання рівня трансаміназ та/або лужної фосфатази.

- Порушення з боку крові: еозинофілія, тромбоцитопенія; нейтропенія (рідко – тяжка) або агранулоцитоз (зворотний після припинення лікування), який особливо розвивається при отриманні високих доз і в перший місяць терапії.

- Шлунково-кишкові розлади: нудота, блювання, діарея.

- Ниркові порушення: тимчасове зростання рівня креатиніну; дуже рідко – ниркова недостатність, що виникає зазвичай у пацієнтів з тяжким перебігом інфекції, наявністю основного захворювання та/або в пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, що здатні виявляти нефротоксичний вплив.

- Неврологічні порушення: запаморочення, головний біль, незначне зниження слуху, дзвін у вухах, порушення з боку вестибулярного апарата.

- Місцеві реакції: біль, флебіт, еритема, абсцес.

**Протипоказання.** Тейкопланін протипоказаний пацієнтам з наявністю гіперчутливості до тейкопланіну; в період вагітності та годування груддю, новонародженим.

**Передозування.** Тейкопланін не виводиться за допомогою гемодіалізу. Лікування передозування симптоматичне.

**Особливості застосування.** Необхідно коригувати дозу для хворих з нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Слід проводити регулярний розгорнутий аналіз крові під час тривалого лікування та/або лікування високими дозами (особливо в перший місяць терапії) одночасно з регулярним контролем функції печінки та нирок.

Необхідно проводити повторні дослідження функції нирок і слуху, особливо в таких ситуаціях:

- при тривалому лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю;

- при супутньому або подальшому застосуванні лікарських засобів, здатних чинити нейротоксичну та/або нефротоксичну дію (аміноглікозиди, колістин, амфотерицин, циклоспорин, цисплатин, фуросемід і етакринова кислота).

Цей лікарський засіб слід застосовувати з обережністю для пацієнтів з підвищеною чутливістю до ванкоміцину, оскільки може спостерігатися перехресна чутливість. Проте наявність в анамнезі "синдрому червоної людини", пов'язаного з ванкоміцином, не є протипоказанням до застосування тейкопланіну. Таргоцид містить 11 мг натрію в одиниці дози. Це слід враховувати хворим, які дотримуються суворої дієти з низьким вмістом солі.

#### *Вагітність і годування груддю.*

Дослідження на тваринах не виявили тератогенних ефектів, а клінічні дані незначні. Проте, у зв'язку з високим терапевтичним ефектом Таргоциду, його застосування можливе, якщо під час вагітності виникає необхідність у його прийомі за життєвими показаннями (незалежно від терміну вагітності). В цьому випадку слід перевірити слухову функцію новонародженого (отоакустична емісія), зважаючи на можливий ототоксичний вплив тейкопланіну.

Відсутні дані щодо проникнення тейкопланіну в грудне молоко, тому годування груддю під час лікування Таргоцидом не рекомендується.

#### *Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати зі складними механізмами.*

Пацієнтам слід повідомити про можливий ризик виникнення запаморочення і застерегти їх від керування транспортними засобами та працювати з механізмами у разі появи таких симптомів.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Спеціальні застереження, пов'язані з невідповідністю міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС):

Зареєстровані численні випадки зростання антикоагулянтної активності у хворих, які отримували терапію оральними антибіотиками. В умовах інфекції або вираженого запального процесу вік і загальний стан пацієнта є сприятливими факторами ризику. За таких умов важко визначити, у якій мірі сама інфекція або її лікування відіграють роль у дисбалансі МНС.

Незважаючи на це, певні класи антибіотиків причетні до цього ефекту більшою мірою, зокрема фторхінолони, макроліди, цикліни, котримоксазол і деякі цефалоспорини.

#### **Умови та термін зберігання.**

Зберігати при кімнатній температурі (не вище 30° C).

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після розчинення і приготування готового розчину він зберігає свою активність протягом 24 годин при температурі +4° C.

Термін придатності – 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 200 або 400 мг у флаконі № 1 у комплекті з розчинником по 3,2 мл в ампулах № 1, розміщеними в картонній коробці.

**Власник торгової ліцензії.** “Санофі -Авентіс”, Франція.

**Адреса.** 1-13 Bld Romain Rolland, 75014 Paris.

**Виробник.** “Группо Лепетіт С.р.Л.”, Італія.

**Адреса.** Località Valcanello 03012 Anagni (Frosinone), Italy.