

VALMISTEYHTEENVETO

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TARGOCID 200 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

TARGOCID 400 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 200 mg teikoplaniinia, joka vastaa vähintään 200 000 IU.

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 400 mg teikoplaniinia, joka vastaa vähintään 400 000 IU.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten: sienimäinen, kermanvalkoinen, homogeeninen massa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Targocid on tarkoitettu aikuisille ja lapsille syntymästä alkaen seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- luu- ja nivelinfektiot
- sairaalakeuhkokuume
- avohoitokeuhkokuume
- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- infektiivinen endokardiitti
- jatkuvaan peritoneaalialialyysiin (CAPD) liittyvä peritoniitti
- bakteremia, joka ilmenee jonkin em. indikaation yhteydessä.

Targocid on tarkoitettu myös *Clostridium difficile* -infektioon liittyvän ripulin ja koliitin vaihtoehtoiseen, suun kautta annettavaan hoitoon.

Silloin, kun on tarkoituksenmukaista, teikoplaniini tulisi antaa yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon annos ja hoidon kesto tulee määrittää infektion tyypin ja vaikeusasteen sekä potilaan kliinisen

vasteen ja potilaaseen liittyvien tekijöiden, kuten iän ja munuaisten toiminnan, mukaan.

Pitoisuuksien mittaaminen seerumista

Teikoplaniinin pienimpiä pitoisuuksia seerumissa tulee seurata säännöllisesti vakaassa tilassa kyllästysannosten jälkeen; näin varmistetaan, että minimipitoisuus seerumissa (juuri ennen seuraavaa annosta) on saavutettu:

- Useimmissa grampositiivisissa infektioissa teikoplaniinin minimipitoisuudet ovat vähintään 10 mg/l, kun mittaus tehdään korkeapainenestekromatografialla (High Performance Liquid Chromatography HPLC), tai vähintään 15 mg/l, kun mittaus tehdään fluoresenssipolarisaatio-immunomäärityksellä (Fluorescence Polarization Immunoassay FPIA).
- Endokardiitissa ja muissa vaikeissa infektioissa teikoplaniinin minimipitoisuudet ovat 15–30 mg/l, kun mitataan HPLC:llä, tai 30–40 mg/l, kun mitataan FPIA-menetelmällä.

Ylläpitoaidon aikana seerumin teikoplaniinipitoisuuksia voidaan seurata vähintään kerran viikossa sen varmistamiseksi, että pitoisuudet pysyvät vakaina.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on normaali

Käyttöaiheet	Kyllästysannos		Ylläpitoannos	
	Annostus	Tavoitellut pienimmät pitoisuudet päivinä 3–5	Ylläpitoannos	Tavoitellut pienimmät pitoisuudet ylläpitoaidon aikana
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot - keuhkokuume - komplisoituneet virtsatieinfektiot	6 mg/painokilo laskimoon tai lihakseen 12 tunnin välein 3 kertaa	> 15 mg/l ¹	6 mg/painokilo laskimoon tai lihakseen kerran vuorokaudessa	> 15 mg/l ¹ kerran viikossa
- luu- ja nivelinfektiot	12 mg/painokilo laskimoon 12 tunnin välein 3–5 kertaa	> 20 mg/l ¹	12 mg/painokilo laskimoon tai lihakseen kerran vuorokaudessa	> 20 mg/l ¹
- infektiivinen endokardiitti	12 mg/painokilo laskimoon 12 tunnin välein 3–5 kertaa	30–40 mg/l ¹	12 mg/painokilo laskimoon tai lihakseen kerran vuorokaudessa	> 30 mg/l ¹

¹ Mitattuna FPIA-menetelmällä

Annos on määritettävä painokiloa kohti potilaan painosta riippumatta.

Hoidon kesto

Hoidon kestosta tulee päättää kliinisen vasteen perusteella. Infektiivisessä endokardiitissa vähintään 21 vuorokauden hoitoa pidetään yleensä tarpeellisena. Hoito ei saa kestää yli neljää kuukautta.

Yhdistelmähoito

Teikoplaniinilla on rajallinen antibakteerinen kirjo (grampositiiviset). Se ei sovellu käytettäväksi ainoana lääkeaineena tietyn tyyppisten infektioiden hoidossa, ellei patogeeni ole jo dokumentoitu ja tunnetusti herkkä, tai jos on suuri epäily siitä, että todennäköisin patogeeni(t) sopii hoidettavaksi teikoplaniinilla.

Clostridium difficile -infektioon liittyvä ripuli ja koliitti

Suosittelun annos on 100–200 mg annettuna suun kautta kahdesti vuorokaudessa 7–14 päivän ajan.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä).

Aikuiset ja iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annosta ei tarvitse muuttaa ennen neljättä hoitopäivää, jolloin annosta tulee muuttaa niin, että pitoisuus seerumissa on jatkuvasti vähintään 10 mg/l, kun mittaukseen käytetään HPLC-menetelmää, tai vähintään 15 mg/l, kun mittaukseen käytetään FPIA-menetelmää.

Neljännän hoitopäivän jälkeen:

- Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min): ylläpitoannos on puolittettava joko antamalla annos joka toinen päivä tai antamalla puolet annoksesta kerran vuorokaudessa.
- Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) ja hemodialyysipotilailla: annosta on pienennettävä kolmasosaan tavallisesta annoksesta joko antamalla alkuperäinen kerta-annos joka kolmas päivä tai antamalla yksi kolmasosa tästä annoksesta kerran vuorokaudessa.

Teikoplaniini ei poistu hemodialyysissä.

Jatkuvassa peritoneaalidialyysissä (CAPD) olevat potilaat

Yhden laskimoon annetun 6 mg/painokilo kyllästysannoksen jälkeen annetaan 20 mg/l dialyysiliuos pussissa ensimmäisellä viikolla, toisella viikolla 20 mg/l joka toisessa pussissa ja 20 mg/l yön yli -pussissa kolmannella viikolla.

Pediatriset potilaat

Annossuosituksot ovat samat aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille.

Vastasyntyneet ja alle 2 kuukauden ikäiset vauvat:

Kyllästysannos

Yksi kerta-annos 16 mg/painokilo infuusiona laskimoon ensimmäisen vuorokauden aikana.

Ylläpitoannos

Yksi kerta-annos 8 mg/painokilo infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa.

Lapset (2 kuukautta – 12 vuotta):

Kyllästysannos

Yksi kerta-annos 10 mg/painokilo laskimoon 12 tunnin välein, toistettuna 3 kertaa.

Ylläpitoannos

Yksi kerta-annos 6–10 mg/painokilo laskimoon kerran vuorokaudessa.

Antotapa

Teikoplaniini tulee antaa laskimoon tai lihakseen. Laskimoinjektio voidaan antaa joko boluksena 3–5 minuutin aikana tai 30 minuutin infuusiona.

Vastasyntyneille saa käyttää vain infuusiomenetelmää.

Clostridium difficile -infektioon liittyvän ripulin ja koliitin hoito on annettava suun kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys teikoplaniinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Vakavia, henkeä uhkaavia yliherkkyysreaktioita, joskus kuolemaan johtaneita, on raportoitu ilmenneen teikoplaniinilla (esim. anafylaktinen sokki). Jos potilaalla ilmenee allerginen reaktio teikoplaniinille,

hoito tulee lopettaa välittömästi ja asianmukaiset ensiaputoimet on aloitettava. Teikoplaniinia tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vankomysiinille, koska ristiallergiaa, mukaan lukien kuolemaan johtava anafylaktinen sokki, voi esiintyä.

Aiemmin vankomysiinin käytön yhteydessä esiintynyt ”red man syndrome” ei kuitenkaan ole teikoplaniinin käytön vasta-aihe.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Harvinaisissa tapauksissa (jopa ensimmäisen annoksen yhteydessä) on havaittu ”red man syndrome” -oireyhtymää (oireita ovat kutina, nokkosihottuma, punoitus, angioneuroottinen edeema, takykardia, hypotensio, dyspnea).

Infuusion lopettaminen tai hidastaminen saattaa poistaa nämä oireet. Infuusioon liittyviä reaktioita voidaan vähentää, jos vuorokautista annosta ei anneta bolusinjektiona vaan se infusoidaan 30 minuutin aikana.

Vaikeat rakkulareaktiot

Henkeä uhkaavia tai jopa kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu ilmenneen teikoplaniinin käytön yhteydessä. Jos SJS:n tai TEN:n oireita (esim. etenevä ihottuma, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, teikoplaniinihoito on lopetettava välittömästi.

Antibakteerinen kirjo

Teikoplaniinilla on rajallinen antibakteerisen vaikutuksen kirjo (grampositiiviset). Se ei sovellu käytettäväksi ainoana lääkeaineena tietyn tyyppisten infektioiden hoidossa, ellei patogeeni ole jo dokumentoitu ja tunnetusti herkkä tai jos on suuri epäily siitä, että todennäköisin patogeeni(t) sopii hoidettavaksi teikoplaniinilla.

Teikoplaniinin järkevässä käytössä tulee ottaa huomioon vaikutuksen bakteerikirjo, turvallisuusprofiili ja antibakteerisen standardihoidon soveltuvuus potilaan hoitoon. Tältä pohjalta on odotettavissa, että useimmissa tapauksissa teikoplaniinia käytetään vaikeiden infektioiden hoitoon potilaille, joille standardinmukainen antibakteerinen hoito ei sovellu.

Kyllästysannos

Koska tietoja turvallisuudesta on vähän, potilaita tulee seurata säännöllisesti haittavaikutusten varalta, kun teikoplaniiniannoksia 12 mg/painokilo annetaan kahdesti vuorokaudessa. Tämän annostelun aikana veren kreatiniiniarvoja tulee seurata suositeltujen määräaikaisten verikokeiden lisäksi.

Teikoplaniinia ei saa antaa aivo-selkäydinnesteeseen.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu ilmenneen teikoplaniinin käytön yhteydessä. Suositellaan, että verikokeita, mukaan lukien täydellinen verenkuvaa, tehdään säännöllisesti hoidon aikana.

Nefrotoksisuus

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen potilailla, joita on hoidettu teikoplaniinilla (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja/tai jotka saavat teikoplaniinia samanaikaisesti tai peräkkäin sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat mahdollisesti nefrotoksisia (aminoglykosidit, kolistiini, amfoterisiini B, siklosporiini ja sisplatiini), tulee seurata säännöllisesti, ja seurannan tulee sisältää kuulotutkimukset.

Koska teikoplaniini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, teikoplaniiniannosta tulee muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Ototoksisuus

Kuten muidenkin glykopeptidien yhteydessä, ototoksisuutta (kuurous ja tinnitus) on raportoitu ilmenneen potilailla, joita on hoidettu teikoplaniinilla (ks. kohta 4.8). Potilaita, joille kehittyi kuulon heikkenemisen

tai sisäkorvahäiriöiden oireita tai merkkejä teikoplaniinihoidon aikana, tulee arvioida ja seurata säännöllisesti, erityisesti pitkäaikaisen hoidon ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Potilaita, jotka saavat teikoplaniinia samanaikaisesti tai peräkkäin sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat mahdollisesti neurotoksisia/ototoksisia (aminoglykosidit, siklosporiini, sisplatiini, furosemidi ja etakryynihappo), tulee seurata säännöllisesti ja teikoplaniinin hyöty on arvioitava, jos kuulo heikenee.

Erityiset varotoimet ovat tarpeen, kun teikoplaniinia annetaan potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista lääkitystä sellaisilla ototoksilla ja/tai nefrotoksilla lääkevalmisteilla, joiden käytön yhteydessä suositellaan tehtäväksi säännöllisesti verikokeet sekä maksan ja munuaisten toimintakokeet.

Superinfektio

Kuten muidenkin antibioottien käyttö, myös teikoplaniinin, erityisesti pitkäaikainen, käyttö voi aiheuttaa vastustuskykyisten organismien liikakasvua. Jos hoidon aikana ilmaantuu superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Teikoplaniini- ja aminoglykosidiliuokset ovat yhteensopimattomia, eikä niitä saa sekoittaa injektiota varten; ne ovat kuitenkin yhteensopivia dialyysineesteessä, ja niitä voidaan vapaasti käyttää CAPD-dialyysiin liittyvän peritoniitin hoidossa.

Teikoplaniinia tulee käyttää varoen yhdessä tai peräkkäin muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti olevan nefrotoksisia tai ototoksisia. Näitä ovat aminoglykosidit, kolistiini, amfoterisiini B, siklosporiini, sisplatiini, furosemidi ja etakryynihappo (ks. kohta 4.4). Synergisestä toksisuudesta yhdistelmissä teikoplaniinin kanssa ei kuitenkaan ole olemassa näyttöä.

Kliinisissä tutkimuksissa teikoplaniinia on annettu monille potilaille, jotka jo käyttivät erilaisia lääkkeitä, kuten muita antibiootteja, verenpainelääkkeitä, anestesia-aineita, sydän- ja diabeteslääkkeitä, ilman näyttöä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja teikoplaniinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3): rotilla oli suurempi kuolleena syntyneiden poikasten tai vastasyntyneiden kuolleisuuden esiintyvyys. Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä. Siksi teikoplaniinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Mahdollista sikiön sisäkorva- ja munuaisvaurion riskiä ei voida poissulkea (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö teikoplaniini ihmisen rintamaitoon. Teikoplaniinin erittymisestä koe-eläinten rintamaitoon ei ole tietoja. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko teikoplaniinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Targocid-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Teikoplaniini voi aiheuttaa huimausta ja päänsärkyä. Ne voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden, joilla on näitä haittavaikutuksia, ei pitäisi ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin kuin lumelääkkeen antamisen yhteydessä ja useammalla kuin yhdellä potilaalla, on lueteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutuksia tulee seurata, kun teikoplaniniannoksia 12 mg/painokilo annetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Elinluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Absessi		Superinfektio (vastustuskykyisten organismien liikakasvu)
Veri ja imukudos		Leukopenia, trombosytopenia, eosinofilia			Agranulosytoosi, neutropenia
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen reaktio (anafylaksia) (ks. kohta 4.4)			Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), anafylaktinen sokki (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky			Kouristuskohtaukset
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous, kuulon menetys (ks. kohta 4.4), tinnitus, tasapainohäiriö			
Verisuonisto		Flebiitti			Tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi			
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, oksentelu, pahoinvointi			

Elinluokka	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma, punoitus, kutina		”Red man”-oireyhtymä (esim. kehon yläosan punoitus) (ks. kohta 4.4)		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin syndrooma, erythema multiforme, angioedeema, eksfoliatiivinen dermatiitti, urtikaria (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		Veren kreatiniinin nousu			Munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu, kuume				Injektiokohdan absessi, vilunväristykset
Tutkimukset		Transaminaasien kohonneet arvot (transaminaasien tilapäiset epänormaalit arvot), veren alkalisin fosfataasin kohonneet arvot (alkalisen fosfataasin tilapäiset epänormaalit arvot), veren kreatiniinin kohonneet arvot (tilapäiset seerumin kreatiniinin kohonneet arvot)			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Tapauksista, joissa pediatrialle potilaille on vahingossa annettu yliannoksia, on raportoitu. Yhdessä

tapauksessa kiihtymystä esiintyi 29 päivän ikäisellä vastasyntyneellä, jolle oli annettu 400 mg laskimoon (95 mg/kg).

Hoito

Teikoplaniinin yliannostuksen hoidon tulisi olla oireenmukaista.

Teikoplaniini ei poistu hemodialyysissä ja poistuu vain hitaasti peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA02

Vaikutusmekanismi

Teikoplaniini estää herkkien organismien kasvua estämällä soluseinämäsynteesiä eri kohdassa kuin beetalaktaamit. Peptidoglykaanisynteesiä estää spesifinen sitoutuminen D-alanyyli-D-alaniinin jäännöksiin.

Resistenssimekanismi

Resistenssi teikoplaniinille voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- Kohteen rakenteen modifiointi: tätä resistenssin muotoa on esiintynyt erityisesti *Enterococcus faecium* -bakteerilla. Modifikaatio perustuu aminohappoketjun terminaalisen D-alaniini-D-alaniini-funktion vaihtoon mureiiniprekursorissa D-Ala-D-laktaatin kanssa, mikä vähentää affiniteettia vankomysiiniin. Tästä vastaavat entsyymit ovat uudelleen syntetisoitu D-laktaattidehydrogenaasi tai ligaasi.
- Stafylokokkien alentunut herkkyys tai resistenssi teikoplaniinille perustuu mureiiniprekursorien ylituotantoon; teikoplaniini sitoutuu näihin prekursoreihin.

Teikoplaniinin ja glykoproteiini vankomysiinin välillä saattaa esiintyä ristiresistenssiä. Useat vankomysiiniresistentit enterokokit ovat herkkiä teikoplaniinille (Van-B-fenotyypin).

Herkkyytestausten herkkyysraja-arvot

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) -komitean version 10.0 1. tammikuuta 2020 mukaiset MIC-raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa:

Mikro-organismi	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a, b}	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit ^{a, b}	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit ^b	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

a Glykopeptidien MIC-arvot ovat menetelmästä riippuvaisia, ja ne tulisi määrittää nestemäisen elatusaineen mikrolaimennoksella (viite ISO 20776). *S. aureuksella* vankomysiinin MIC-arvot 2 mg/l ovat villin tyypin MIC-jakauman rajalla, ja kliininen vaste saattaa olla heikentynyt.

b Vastustuskykyiset isolaatit ovat harvinaisia, eikä niitä ole vielä raportoitu. Näiden isolaattien tunnistustestitulokset ja mikrobilääkeherkkyyden testitulokset on vahvistettava ja isolaatit on lähetettävä viitelaboratorioon.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teikoplaniinin antimikrobinen aktiivisuus riippuu olennaisesti ajasta, jona aineen pitoisuus on korkeampi kuin patogeenin pienin estävä pitoisuus (MIC).

Herkkyyks

Resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti määrätyillä lajeilla, ja alueellinen tieto resistenssistä on toivottavaa erityisesti hoidettaessa vaikeita infektiota. Tarvittaessa on käännettävä asiantuntijan puoleen silloin, kun alueellinen resistenssin yleisyys on sellainen, että lääkeaineen käyttö ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla on kyseenalaista.

Yleisesti herkät lajit

Aerobiset grampositiiviset bakteerit

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (mukaan lukien metisilliiniresistentit kannat)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(ryhmän C ja G streptokokit)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptokokit viridans-ryhmässä^{a b}

Anaerobiset grampositiiviset bakteerit

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Aerobiset grampositiiviset bakteerit

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Luontaisesti resistentit bakteerit

Kaikki gramnegatiiviset bakteerit

Muut bakteerit

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

a Nykyisiä tietoja ei ollut saatavilla, kun taulukot on julkaistu. Alkuperäinen kirjallisuus, standardimäärät ja hoitosuositukset olettavat herkkyyden.

b Kollektiivinen termi heterogeeniselle streptokokkilajien ryhmälle. Resistenssi voi vaihdella riippuen todellisesta streptokokkilajista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Teikoplaniini annetaan parenteraalisesti (laskimoon tai lihakseen). Lihakseen antamisen jälkeen teikoplaniinin hyötyosuus (verrattuna laskimonsisäiseen antamiseen) on lähes täydellinen (90 %). Kun teikoplaniinia on annettu 200 mg kuusi kertaa vuorokaudessa, teikoplaniinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) nousee tasolle 12,1 (0,9) mg/l–2 tuntia antamisen jälkeen.

Kun kyllästysannos 6 mg/kg on annettu laskimoon 12 tunnin välein 3–5 kertaa, C_{max} -arvot ovat 60–70 mg/l ja C_{trough} -arvot ovat tavallisesti yli 10 mg/l. Kun kyllästysannos 12 mg/kg on annettu laskimoon 12 tunnin välein 3 kertaa, keskimääräisen C_{max} -arvon arvioidaan olevan 100 mg/l ja C_{trough} -arvon 20 mg/l.

Kun ylläpitoannos 6 mg/kg on annettu kerran vuorokaudessa, C_{max} -arvo on noin 70 mg/l ja C_{trough} -arvo

noin 15 mg/l. Kun ylläpitoannos 12 mg/kg on annettu kerran vuorokaudessa, C_{trough} -arvo vaihtelee välillä 18–30 mg/l.

Suun kautta annettuna teikoplaniini ei imeydy maha-suolikanavasta. Kun teikoplaniinia annetaan 250 tai 500 mg suun kautta kerta-annoksena terveille henkilöille, sitä ei havaita seerumissa tai virtsassa vaan sitä löytyy ainoastaan ulosteesta (noin 45 % annetusta annoksesta) muuttumattomana lääkevalmisteena.

Jakautuminen

Sitoutuminen ihmisen seerumin proteiineihin on välillä 87,6–90,8 % ilman että teikoplaniinipitoisuuksien funktio vaihtelee. Teikoplaniini sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin. Teikoplaniini ei jakaudu punasoluihin.

Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) vaihtelee välillä 0,7–1,4 l/kg. Suurimmat V_{ss} -arvot on havaittu uusissa tutkimuksissa, joissa näytteenottojakso oli yli 8 vuorokautta.

Teikoplaniini jakautui pääasiassa keuhkoihin, sydänlihakseen ja luukudokseen kudokset/seerumi-suhteilla, jotka olivat yli 1. Rakkulanesteissä, nivelneesteissä ja vatsakalvonesteissä kudokset/seerumi-suhteet olivat välillä 0,5–1. Teikoplaniinin eliminaatio vatsakalvonesteestä tapahtuu samalla nopeudella kuin seerumista. Pleuranesteessä ja ihonalaisessa rasvakudoksessa kudokset/seerumi-suhteet olivat välillä 0,2–0,5. Teikoplaniini ei kulkeudu helposti aivoselkäydinnesteeseen (CSF).

Biotransformaatio

Plasmassa ja virtsassa tunnustetaan pääasiassa teikoplaniinin muuttumatonta muotoa, mikä osoittaa minimaalisen metabolian. Kaksi metaboliittia muodostuu todennäköisesti hydroksyloitumalla ja ne edustavat 2–3 %:a annetusta annoksesta.

Eliminaatio

Muuttumaton teikoplaniini erittyy pääasiassa virtsan kautta (80 % 16 päivässä) ja 2,7 % annetusta annoksesta löytyy ulosteesta (sappierityksen kautta) 8 vuorokaudessa antamisen jälkeen.

Teikoplaniinin eliminaation puoliintumisaika vaihteli välillä 100–170 tuntia uusimmissa tutkimuksissa, joissa verinäytteitä otettiin 8–35 vuorokauden ajan.

Teikoplaniinilla on matala kokonaispuhdistuma välillä 10–14 ml/h/kg ja munuaispuhdistuma välillä 8–12 ml/h/kg, mikä osoittaa, että teikoplaniini erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

Lineaarisuus

Teikoplaniinin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 2–25 mg/kg.

Erytysryhmät

- *Munuaisten vajaatoiminta:*

Koska teikoplaniini eliminoituu munuaisten kautta, sen eliminaatio heikkenee munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaisesti. Teikoplaniinin kokonais- ja munuaispuhdistuma riippuu kreatiniinipuhdistumasta.

- *Iäkkäät potilaat:*

Iäkkäiden potilaiden ryhmässä teikoplaniinin farmakokinetiikka ei muutu, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa.

- *Pediatriset potilaat:*

Korkeampi kokonaispuhdistuma (15,8 ml/h/kg vastasyntyneillä, 14,8 ml/h/kg keskimäärin 8-vuotiailla) ja lyhyempi eliminaation puoliintumisaika (40 tuntia vastasyntyneillä; 58 tuntia 8-vuotiailla) on havaittu aikuispotilaisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan parenteraalisen annostelun jälkeen rotalle ja koiralle havaittiin vaikutuksia munuaisiin ja niiden osoitettiin olevan annosriippuvia ja palautuvia. Tutkimukset, joissa tutkittiin mahdollista ototoksisuutta marsussa, osoittavat, että sisäkorvan tai tasapainoelimen toiminnan lievä heikkeneminen on mahdollista ilman morfologista vauriota.

Teikoplaniinin, enintään annoksen 40 mg/kg/vrk, antaminen ihon alle rotalle ei vaikuttanut uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen. Alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa ei havaittu epämuodostumia enintään 200 mg/kg/vrk ihonalaisen annoksen jälkeen rotilla ja enintään 15 mg/kg/vrk intramuskulaarisen annoksen jälkeen kanilla. Rotalla oli kuitenkin suurempi kuolleena syntyneiden poikasten esiintyvyys annoksilla 100 mg/kg/vrk ja yli sekä vastasyntyneiden poikasten kuolleisuus annoksella 200 mg/kg/vrk. Tätä vaikutusta ei raportoitu esiintyneen annoksella 50 mg/kg/vrk. Peri- ja postnataalinen tutkimus rotilla ei osoittanut vaikutuksia F1-sukupolven hedelmällisyyteen tai F2-sukupolven selviytymiseen ja kehitykseen enintään annoksen 40 mg/kg/vrk ihonalaisen annostelun jälkeen.

Teikoplaniinilla ei ilmennyt kykyä aiheuttaa antigeenisuutta (hiirillä, marsuilla tai kaneilla), genotoksisuutta tai paikallista ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n tasaamiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Teikoplaniini ja aminoglykosidi ovat yhteensopimattomia, jos ne sekoitetaan suoraan, eikä niitä saa sekoittaa ennen injeksiota.

Jos teikoplaniinia annetaan yhdessä muiden antibioottien kanssa, valmiste pitää antaa erikseen.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Jauheen kesto aika myyntipakkauksessa:
3 vuotta

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kesto aika:

Suosittelun mukaisesti valmistetun käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu pysyvän käytössä kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti ole yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetun lääkevalmisteen kesto aika:

Suosittelun mukaan valmistetun käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu pysyvän käytössä kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti ole yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Jauhe myyntipakkauksessa:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkaus:

Pakastekuivattu lääkevalmiste on pakattu seuraavasti:

200 mg: tyyppin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jonka hyötytilavuus on 10 ml, bromobutylikumitulppa, muovinen korkki ja keltainen alumiinisinetti.

400 mg: tyyppin I lasista valmistettu väritön injektiopullo, jonka hyötytilavuus on 22 ml, bromobutylikumitulppa, muovinen korkki ja vihreä alumiinisinetti.

Pakkauskoot:

1, 5, 10 ja 25 jauhepulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistaminen:

Liuos saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 3,14 ml injektionesteisiin käytettävää vettä 200 mg:n ja 400 mg:n jauhepulloon. Vaahdon muodostumisen välttämiseksi vesi lisätään pulloon hitaasti ja pulloa pyöritellään, kunnes jauhe on täysin liennut. Jos vaahtoa muodostuu, liuoksen pitää antaa seistä noin 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää. Vain kirkasta, liuosta saa käyttää. Liuoksen väri voi vaihdella kellertävästä tummaan keltaiseen.

Pullon nimellinen teikoplaniinisäältö	200 mg	400 mg
Jauhepullon tilavuus	10 ml	22 ml
Tilavuus, joka sisältää nimellisen teikoplaniiniannoksen (otettu 5 ml:n ruiskulla ja 23 G:n neulalla)	3,0 ml	3,0 ml

Käyttökuntoon saatettu liuos voidaan injisoida suoraan tai sitä voidaan vaihtoehtoisesti laimentaa lisää tai antaa suun kautta.

Laimennetun liuoksen valmistaminen ennen infuusiota:

Targocid voidaan antaa seuraavissa infuusionesteissä:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) liuos
- Ringerin liuos
- Ringerin laktaattiliuos
- 5 % dekstroosi-injektio
- 10 % dekstroosi-injektio
- 0,18 % natriumkloridi- ja 4 % glukoosiliuos
- 0,45 % natriumkloridi- ja 5 % glukoosiliuos
- Peritoneaalidialyysiliuos, joka sisältää 1,36 % tai 3,86 % glukoosiliuosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

200 mg: 11526

400 mg: 11527

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.6.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.6.2020

■ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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,
- sjukhusförvärvad pneumoni,
- samhällsförvärvad 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 administreringsätt

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
- Komplexerade hud- och mjukvävnadsinfektioner - Pneumoni - Komplexerade 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 ambulans 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.

Pediatrik 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.

Administreringsätt

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

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.

Svåra bullösa reaktioner

Livshotande eller även fatala kutana reaktioner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid användning av teikoplanin. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador) förekommer bör behandlingen med teikoplanin omedelbart utsättas.

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.

Laddningsdosregim

Eftersom säkerhetsdata är begränsad bör patienten noggrant kontrolleras för biverkningar vid administrering av teikoplanindoser på 12 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen. Under denna regim bör kreatinivärden i blodet kontrolleras utöver rekommenderad regelbunden hematologisk undersökning.

Teikoplanin ska inte administreras intraventrikulärt.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats i samband med teikoplaninbehandling. Regelbundna hematologiska undersökningar rekommenderas under behandlingen, inklusive fullständigt blodstatus.

Nefrotoxicitet

Njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlas med teikoplanin (se avsnitt 4.8). Patienter med njurinsufficiens och/eller som behandlas med teikoplanin i kombination med eller följande andra läkemedel med känd nefrotoxisk potential (aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin och cisplatin) bör kontrolleras noggrant och bör genomgå hörselprover.

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/ototoxisk potential (aminoglykosider, 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 eller ototoxisk potential. Dessa innefattar aminoglykosider, kolistin, amfotericin B, ciklosporin, cisplatin, furosemid och etakrynsyra (se avsnitt 4.4). 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.

Pediatrik 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.

Biverkningar bör kontrolleras när teikoplanindoser på 12 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen administreras (se avsnitt 4.4).

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
Immunsystemet		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
Oron och balansorgan		Dövhets, 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, erythema multiforme, angioödem, exfoliativ dermatit, urtikaria (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Förhöjt serumkreatinin			Njursvikt (inklusive akut njursvikt)
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), förhöjt serumkreatinin (övergående ökning av serumkreatinin)			

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).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 symptomatisk.

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

Mikroorganism

Känslig

Resistent

a MIC för glykopeptid är beroende av metod och bör fastställas genom mikrospädning av buljong (referens ISO 20776). *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. 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.

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 förvärd resistens kan utgöra ett problem

Aeroba grampositiva bakterier

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Naturligt resistenta 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} -värden 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 steady state (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 råttor 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 kogleär 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 råttor. 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. Lösningens färg kan variera från guldfärgad till mörk 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 Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 11526

400 mg: 11527

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15.8.1994

Datum för förnyat godkännande: 16.6.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.6.2020