

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Targocid 400 mg poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 400 mg de teicoplanine équivalents à au moins 400 000 UI

Après reconstitution, la solution contiendra 400 mg de teicoplanine dans 3,0 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable

Poudre pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable : masse homogène spongieuse de couleur ivoire.

Solvant : liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Targocid est indiqué chez les adultes et les enfants dès la naissance pour le traitement parentéral des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- infections ostéoarticulaires,
- pneumonies nosocomiales,
- pneumonies communautaires,
- infections urinaires compliquées,
- endocardite infectieuse,
- péritonite associée à une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA),
- bactériémie survenant en association à l'une des indications mentionnées ci-dessus.

Targocid est également indiqué comme alternative thérapeutique orale dans le traitement des diarrhées et colites associées à une infection à *Clostridium difficile*.

Dans certains cas, la teicoplanine doit être administrée en association à d'autres antibactériens.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la durée du traitement doivent être adaptées selon le type et la sévérité de l'infection et la réponse clinique du patient, et selon des facteurs liés au patient tels que l'âge et la fonction rénale.

Mesure des concentrations sériques

Les concentrations sériques résiduelles de teicoplanine doivent être surveillées à l'état d'équilibre après administration de la dernière dose de charge afin de vérifier que la concentration sérique résiduelle minimale a été atteinte :

- Pour la plupart des infections à Gram positif, cette concentration résiduelle de teicoplanine doit être d'au moins 10 mg/l (mesure par chromatographie liquide à haute performance [HPLC]), ou d'au moins 15 mg/l (mesure par méthode de dosage immunologique par polarisation de fluorescence [FPIA]).
- Pour une endocardite ou autres infections sévères, cette concentration résiduelle de teicoplanine doit être de 15 à 30 mg/l (mesure par HPLC) ou de 30 à 40 mg/l (mesure par méthode FPIA).

Durant le traitement d'entretien, les concentrations sériques résiduelles de teicoplanine doivent être mesurées au moins une fois par semaine dans le but de vérifier le maintien de ces concentrations.

Patients adultes et patients âgés présentant une fonction rénale normale

Indications	Dose de charge		Dose d'entretien	
	Dose de charge	Concentrations résiduelles ciblées pour les jours 3 à 5	Dose d'entretien	Concentrations résiduelles ciblées durant le traitement d'entretien
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Pneumonies - Infections urinaires compliquées	6 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures pour 3 administrations intraveineuses ou intramusculaires	> 15 mg/l ⁽¹⁾	6 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 15 mg /l ⁽¹⁾
- Infections ostéoarticulaires	12 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations intraveineuses	> 20 mg/l ⁽¹⁾	12 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 20 mg/l ⁽¹⁾
- Endocardite infectieuse	12 mg/kg de poids corporel toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations intraveineuses	30 à 40 mg/l ⁽¹⁾	12 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour	> 30 mg/l ⁽¹⁾

Indications	Dose de charge		Dose d'entretien	
	Dose de charge	Concentrations résiduelles ciblées pour les jours 3 à 5	Dose d'entretien	Concentrations résiduelles ciblées durant le traitement d'entretien

¹ Mesure par méthode FPIA

La dose doit être ajustée en fonction du poids corporel, quel que soit le poids du patient.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être décidée sur la base de la réponse clinique. Pour le traitement d'une endocardite infectieuse, une durée minimale de 21 jours est habituellement considérée appropriée. La durée du traitement ne doit pas excéder 4 mois.

Association d'antibiotiques

Le spectre d'activité antibactérienne de la teicoplanine est étroit (Gram positif). Dans certaines infections, un traitement par teicoplanine en monothérapie peut être envisagé uniquement si le germe est déjà identifié, et s'il est sensible ou s'il existe une forte probabilité qu'il le soit.

Diarrhée et colite associées à une infection à *Clostridium difficile*

La dose recommandée est de 100 - 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 à 14 jours.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, sauf en cas de fonction rénale altérée (voir ci-dessous).

Patients adultes et patients âgés présentant une altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire jusqu'au quatrième jour de traitement, moment auquel la dose doit être adaptée pour maintenir une concentration sérique résiduelle d'au moins 10 mg/l (mesure par HPLC) ou d'au moins 15 mg/l (mesure par FPIA).

Après le quatrième jour de traitement :

- En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) : la dose d'entretien doit être diminuée de moitié, soit par l'administration de la dose un jour sur deux, soit par l'administration de la moitié de la dose une fois par jour.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et chez les patients hémodialysés : la dose doit correspondre à un tiers de la dose habituelle, soit par l'administration de la dose unitaire initiale tous les trois jours, soit par l'administration d'un tiers de la dose une fois par jour.

La teicoplanine n'est pas éliminée par hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

Après une dose de charge intraveineuse unique de 6 mg/kg de poids corporel, 20 mg/l sont administrés dans la poche de solution de dialyse la première semaine, 20 mg/l dans les différentes poches la seconde semaine, puis 20 mg/l dans la poche de nuit la troisième semaine.

Population pédiatrique

Chez les enfants de plus de 12 ans, les recommandations posologiques sont les mêmes que chez les adultes.

*Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à l'âge de 2 mois :**Dose de charge*

Une dose unique de 16 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse le premier jour.

Dose d'entretien

Une dose de 8 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse une fois par jour.

*Enfants (2 mois à 12 ans) :**Dose de charge*

Une dose de 10 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures, répétée 3 fois.

Dose d'entretien

Une dose de 6 à 10 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour.

Mode d'administration

La teicoplanine peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'injection intraveineuse peut être administrée en bolus en 3 à 5 minutes ou par perfusion sur 30 minutes.

Seule la perfusion peut être utilisée chez les nouveau-nés.

La voie orale doit être utilisée dans le traitement des diarrhées et colites associées à une infection à *Clostridium difficile*.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la teicoplanine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La teicoplanine ne doit pas être administrée par voie intraventriculaire.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, engageant le pronostic vital et parfois fatales ont été rapportées avec la teicoplanine (par ex. choc anaphylactique). En cas de survenue d'une réaction allergique à la teicoplanine, le traitement doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être prises.

La teicoplanine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la vancomycine, car des réactions d'hypersensibilité croisée, y compris un choc anaphylactique fatal, peuvent survenir.

Cependant, un antécédent de « red man syndrome » avec la vancomycine n'est pas une contre-indication à l'utilisation de la teicoplanine.

Réactions liées à la perfusion

Un « red man syndrome » (ensemble de symptômes comportant prurit, urticaire, érythème, œdème de Quincke, tachycardie, hypotension, dyspnée) a été observé dans de rares cas (et ce, dès la première dose). Le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion peut entraîner la disparition de ces réactions. Les réactions liées à la perfusion peuvent être limitées si la dose quotidienne n'est pas injectée en bolus mais perfusée sur 30 minutes.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (RICS) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) pouvant engager le pronostic vital voire fatales ont été rapportées lors de l'utilisation de la teicoplanine (voir rubrique 4.8). Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a également été rapportée lors de l'utilisation de la teicoplanine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères (par ex. éruption cutanée progressive, souvent avec des phlyctènes ou des lésions muqueuses ou éruption cutanée pustuleuse ou tout autre signe d'hypersensibilité cutanée) et être étroitement surveillés. Si des signes et des symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères apparaissent, la teicoplanine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Spectre d'activité antibactérienne

Le spectre d'activité antibactérienne de la teicoplanine est étroit (*Gram positif*). Dans certaines infections, un traitement par teicoplanine en monothérapie peut être envisagé uniquement si le germe est déjà identifié, et s'il est sensible ou s'il existe une forte probabilité qu'il le soit.

La justification de l'administration de la teicoplanine doit tenir compte du spectre d'activité antibactérienne, du profil de sécurité d'emploi et de l'adéquation d'un traitement antibactérien standard au patient. Sur cette base, la teicoplanine devrait être le plus souvent administrée pour le traitement d'infections sévères chez des patients pour qui l'activité antibactérienne d'un traitement standard est jugée inadéquate.

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie ont été rapportés avec la teicoplanine (voir rubrique 4.8). Des bilans hématologiques périodiques, y compris la numération de la formule sanguine complète, sont recommandés durant le traitement.

Néphrotoxicité

Des cas de néphrotoxicité et d'insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par teicoplanine (voir rubrique 4.8). Les patients insuffisants rénaux, recevant le traitement à dose de charge élevée de teicoplanine, et ceux recevant la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique connu (par ex. aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine et cisplatine) doivent être attentivement surveillés, et des tests de l'audition réalisés (voir « Ototoxicité » ci-dessous).

La teicoplanine est principalement excrétée par voie rénale, la posologie doit donc être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Ototoxicité

Comme avec les autres glycopeptides, une ototoxicité (surdité et acouphènes) a été rapportée chez des patients traités par teicoplanine (voir rubrique 4.8). Les patients chez qui des signes et symptômes d'altération de l'audition ou des troubles de l'oreille interne apparaissent durant un traitement par teicoplanine doivent être attentivement évalués et surveillés, particulièrement en cas de traitement prolongé et d'insuffisance rénale. Les patients recevant la teicoplanine en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique et/ou neurotoxique/ototoxique connu (par ex. aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique) doivent être attentivement surveillés, et le bénéfice de la teicoplanine doit être évalué si l'audition se dégrade.

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de la teicoplanine à des patients recevant un traitement concomitant ototoxique et/ou néphrotoxique, pour lequel une surveillance régulière hématologique, hépatique et rénale est recommandée.

Surinfection

Comme avec les autres antibiotiques, un traitement par teicoplanine, particulièrement s'il est prolongé, peut induire la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Les solutions de teicoplanine et d'aminosides sont incompatibles et ne doivent pas être mélangées lors d'administration parentérale ; elles sont compatibles avec le liquide de dialyse de la DPCA et peuvent être librement utilisées dans le traitement d'une péritonite associée à une DPCA.

La teicoplanine doit être utilisée avec prudence en association ou séquentiellement avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique et/ou neurotoxique/ototoxique connu. Parmi ces médicaments figurent par ex. aminosides, colistine, amphotéricine B, ciclosporine, cisplatine, furosémide et acide étacrynique (voir rubriques 4.4 « Néphrotoxicité » et « Ototoxicité »). Il n'existe cependant aucune preuve d'une toxicité synergique en association avec la teicoplanine.

Lors d'études cliniques, la teicoplanine a été administrée à de nombreux patients recevant déjà divers médicaments, y compris d'autres antibiotiques, des antihypertenseurs, des anesthésiques, des médicaments à visée cardiaque et des antidiabétiques, sans signe d'interaction défavorable.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été menées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la teicoplanine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à fortes doses (voir rubrique 5.3) : une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité néonatale a été observée chez le rat. Le risque potentiel pour l'Homme est inconnu.

La teicoplanine ne doit donc pas être utilisée au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Un risque potentiel de lésions de l'oreille interne et de lésions rénales chez le fœtus ne peut être exclu (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si la teicoplanine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la teicoplanine dans le lait animal. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par teicoplanine doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études sur la reproduction chez l'animal n'ont pas montré de signe d'altération de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Targocid a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La teicoplanine peut provoquer des sensations vertigineuses et des céphalées. L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. Les patients ressentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machine.

4.8 Effets indésirables

Tableau listant les effets indésirables

Tous les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée que sous placebo et chez plus d'un patient sont mentionnés dans le tableau ci-dessous en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

A sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Abcès		Surinfection (prolifération de micro-organismes non sensibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, thrombopénie, éosinophilie			Agranulocytose, Neutropénie, pancytopenie
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique (anaphylaxie) (voir rubrique 4.4)			Éruptions d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), choc anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées			Convulsions

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité, perte d'audition (voir rubrique 4.4), acouphènes, troubles vestibulaires			
Affections vasculaires		Phlébite			Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme			
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, nausées			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption, érythème, prurit		Red man syndrome (par ex. rougeur de la partie supérieure du corps) (voir rubrique 4.4).		Nécrose épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, angio�d�me (�d�me de Quincke), dermatite exfoliatrice, urticaire (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de la créatininémie			Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) (Voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur, pyrexie				Abcès au site d'injection, frissons

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		Augmentation des transaminases (anomalie transitoire des transaminases), augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline (anomalie transitoire des phosphatases alcalines)			

Description des effets indésirables sélectionnés

*D'après les rapports de la littérature, le taux estimé de néphrotoxicité chez les patients recevant un traitement avec une dose de charge faible de 6 mg/kg en moyenne deux fois par jour, suivi d'une dose d'entretien de 6 mg/kg en moyenne une fois par jour, est d'environ 2 %.

Dans une étude observationnelle de sécurité post-autorisation qui a inclus 300 patients avec un âge moyen de 63 ans (traités pour une infection osseuse et articulaire, une endocardite ou d'autres infections sévères) recevant le schéma de dose de charge élevé de 12 mg/kg deux fois par jour (avec une dose médiane de 5 doses de charge), suivi d'une dose d'entretien de 12 mg/kg une fois par jour, le taux observé de néphrotoxicité confirmée était de 11,0 % (IC à 95 % = [7,4 % ; 15,5 %]) au cours des 10 premiers jours. Le taux cumulé de néphrotoxicité depuis le début du traitement jusqu'à 60 jours après la dernière dose était de 20,6 % (IC à 95 % = [16,0 % ; 25,8 %]). Chez les patients recevant plus de 5 doses de charge élevées de 12 mg/kg deux fois par jour, suivie d'une dose d'entretien de 12 mg/kg une fois par jour, le taux cumulatif observé de néphrotoxicité du début du traitement jusqu'à 60 jours après la dernière administration était de 27 % (IC à 95 % = [20,7 % ; 35,3 %]) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique ☐ : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ☐ : www.afmps.be – Division Vigilance ☐ : Site internet ☐ : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail ☐ : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg ☐ : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet ☐ : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas d'administration accidentelle de doses excessives à des patients pédiatriques ont été rapportés. Dans un cas, une agitation est apparue chez un nouveau-né âgé de 29 jours qui avait reçu 400 mg par voie intraveineuse (95 mg/kg).

Prise en charge

Le traitement d'un surdosage de teicoplanine doit être symptomatique.

La teicoplanine n'est pas éliminée par hémodialyse et ne l'est que lentement par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Glycopeptides antibactériens, code ATC : J01XA 02

Mécanisme d'action

La teicoplanine inhibe la croissance des bactéries sensibles en interférant avec la synthèse de leur paroi cellulaire au niveau d'un site différent de celui qui est affecté par les bêta-lactamines. La synthèse du peptidoglycane est bloquée par une liaison spécifique à des résidus D-alanyl-D-alanine.

Mécanisme de résistance

Une résistance à la teicoplanine peut être basée sur les mécanismes suivants :

- Modification de la structure cible : cette forme de résistance est particulièrement apparue chez *Enterococcus faecium*. La modification concerne le remplacement de la fonction de la chaîne terminale d'acides aminés D-alanyl-D-alanine en un précurseur de muréine D-Ala-D-lactate, ce qui réduit l'affinité pour la vancomycine. Les enzymes responsables sont une D-lactate déshydrogénase ou ligase nouvellement synthétisées.
- La réduction de la sensibilité ou la résistance des staphylocoques à la teicoplanine repose sur la surproduction des précurseurs de muréine auxquels la teicoplanine se lie.

Une résistance croisée entre la teicoplanine et la vancomycine peut apparaître. Certains entérocoques résistants à la vancomycine sont sensibles à la teicoplanine (phénotype Van-B).

Concentrations critiques

Les valeurs seuils des CMI selon l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), version 10.0, 1^{er} janvier 2020, sont présentées dans le tableau suivant :

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a, b}	≤2 mg/l	>2 mg/l
Staphylocoques à coagulase-négative ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> , groupes A, B, C, G ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l
Streptocoques du groupe viridans ^b	≤2 mg/l	>2 mg/l

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>a</i> Les CMI des glycopeptides dépendent de la méthode et elles doivent être déterminées par microdilution en bouillon (référence ISO 20776-1). Les souches de <i>S. aureus</i> ayant une CMI pour la vancomycine de 2 mg/ml sont à la limite de la distribution des CMI pour les souches de phénotype sauvage ce qui peut aboutir à une réponse clinique altérée. <i>b</i> Les souches non sensibles sont rares ou non encore signalées. Le résultat du test d'identification de sensibilité antimicrobienne de ces souches doit être confirmé, et la souche adressée à un laboratoire de référence.		

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'activité antibactérienne de la teicoplanine dépend essentiellement de la durée pendant laquelle la concentration de cette substance est plus élevée que sa concentration minimale inhibitrice (CMI) sur l'agent pathogène.

Sensibilité

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces, et il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (dont souches résistantes à la méticilline)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(streptocoques des groupes C & G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptocoques du groupe viridans^{a b}

Bactéries anaérobies à Gram positif

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Espèces pour lesquelles une résistance acquise pourrait poser problème

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Bactéries naturellement résistantes

Toutes les bactéries à Gram négatif

Autres bactéries

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

a Aucune donnée actuelle n'était disponible au moment de la publication des tableaux. Les principales données de la littérature, les documents de base et les recommandations thérapeutiques présument d'une sensibilité.

b Terme collectif pour un groupe hétérogène d'espèces streptococciques. Le taux de résistance peut varier selon l'espèce streptococcique en cause.

5.2 Propriétés pharmacocinétiquesAbsorption

La teicoplanine est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire). Après une administration intramusculaire, la biodisponibilité de la teicoplanine (comparativement à une administration intraveineuse) est quasi-totale (90 %). Après six administrations journalières intramusculaires de 200 mg, la concentration maximale moyenne (écart type) de teicoplanine ($C_{\max}$) est de 12,1 (0,9) mg/l et est obtenue 2 heures après administration.

Après une dose de charge de 6 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations, les valeurs de la $C_{\max}$ sont comprises entre 60 et 70 mg/l et celles de la concentration résiduelle sont habituellement supérieures à 10 mg/l. Après une dose de charge intraveineuse de 12 mg/kg administrée toutes les 12 heures pour 3 administrations, les valeurs moyennes de la $C_{\max}$ et de la concentration résiduelle sont respectivement estimées à environ 100 mg/l et 20 mg/l.

Après une dose d'entretien de 6 mg/kg administrée une fois par jour, les valeurs de la $C_{\max}$ et de la concentration résiduelle sont respectivement d'environ 70 mg/l et 15 mg/l. Après une dose d'entretien de 12 mg/kg administrée une fois par jour, les concentrations résiduelles vont de 18 à 30 mg/l.

La teicoplanine administrée par voie orale n'est pas absorbée dans le tractus digestif. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 ou 500 mg chez des sujets sains, la teicoplanine n'a pas été détectée dans le sérum ni dans l'urine, mais a été retrouvée uniquement dans les fèces (environ 45 % de la dose administrée) sous forme inchangée.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques humaines varie de 87,6 à 90,8 % indépendamment des concentrations de teicoplanine. La teicoplanine est principalement liée à la sérum-albumine humaine. La teicoplanine ne diffuse pas dans les érythrocytes.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) varie de 0,7 à 1,4 l/kg. Les valeurs les plus élevées du V_{ss} ont été observées lors d'études récentes, dans lesquelles la durée de la période de prélèvements était supérieure à 8 jours.

La teicoplanine diffuse principalement dans les poumons, le myocarde et les tissus osseux avec des rapports concentration tissulaire/concentration sérique supérieurs à 1. Ces rapports variaient de 0,5 à 1 dans le liquide de phlyctène, le liquide synovial et le liquide péritonéal. Le taux d'élimination de la teicoplanine du liquide péritonéal est identique à celui de son élimination du sérum. Dans le liquide pleural et les tissus adipeux sous-cutanés, les rapports concentration tissulaire/concentration sérique sont

compris entre 0,2 et 0,5. La teicoplanine ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Biotransformation

La teicoplanine sous forme inchangée est le principal composé identifié dans le plasma et l'urine, ce qui indique qu'elle est peu métabolisée. Deux métabolites, formés probablement par hydroxylation, représentent 2 à 3 % de la dose administrée.

Élimination

La teicoplanine est principalement excrétée sous forme inchangée par voie urinaire (80 % en 16 jours), tandis que 2,7 % de la dose administrée sont récupérés dans les fèces (à la suite d'une excrétion biliaire) au cours des 8 jours suivant l'administration.

La demi-vie d'élimination de la teicoplanine a varié de 100 à 170 heures lors des études les plus récentes au cours desquelles la durée des périodes de prélèvements était d'environ 8 à 35 jours.

La clairance totale de la teicoplanine est faible, de 10 à 14 ml/h/kg, et sa clairance rénale est de 8 à 12 ml/h/kg, ce qui indique qu'elle est principalement excrétée par des mécanismes rénaux.

Linéarité

La pharmacocinétique de la teicoplanine est linéaire pour des doses de 2 à 25 mg/kg.

Populations particulières

- *Patients insuffisants rénaux :*

La teicoplanine est éliminée par voie rénale, et son élimination diminue donc selon le degré d'insuffisance rénale. Les clairances totale et rénale de la teicoplanine dépendent de la clairance de la créatinine.

- *Patients âgés :*

Les paramètres pharmacocinétiques de la teicoplanine ne sont pas modifiés chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale.

- *Population pédiatrique*

Comparativement à l'adulte, la clairance totale est plus élevée chez l'enfant (15,8 ml/h/kg pour des nouveau-nés, 14,8 ml/h/kg pour un âge moyen de 8 ans) et la demi-vie d'élimination plus courte (40 heures pour les nouveau-nés ; 58 heures pour 8 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets sur le rein ont été observés à la suite d'administrations parentérales répétées chez le rat et le chien, et ils se sont avérés dose-dépendants et réversibles. Des études visant à explorer le potentiel d'ototoxicité chez le cobaye ont indiqué qu'une légère altération de la fonction cochléaire et vestibulaire était possible en l'absence de lésions morphologiques.

L'administration sous-cutanée de teicoplanine jusqu'à 40 mg/kg/jour n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles chez le rat. Lors d'études sur le développement embryofœtal, aucune malformation n'a été observée à la suite de l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour chez le rat et de l'administration intramusculaire de doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour chez le lapin. Cependant, chez le rat, l'incidence de la mortalité a augmenté aux doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour, et celle de la mortalité néonatale a augmenté à 200 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été rapporté à 50 mg/kg/jour. Une étude péri- et postnatale chez le rat n'a révélé aucun effet sur la fertilité de la génération F1 ni sur la survie et le développement de la génération F2 à la suite de l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour.

La teicoplanine n'a présenté aucun potentiel d'antigénicité (chez la souris, le cobaye et le lapin), de génotoxicité ou d'irritation locale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

La teicoplanine et les aminosides sont incompatibles quand ils sont mélangés directement, et ne doivent pas être mélangés avant injection.

Si la teicoplanine est administrée en association à d'autres antibiotiques, la solution de teicoplanine doit être administrée séparément.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation de la poudre conditionnée pour la vente :

3 ans

Durée de conservation de la solution reconstituée :

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée préparée selon les recommandations a été démontrée pendant 24 heures à 2 à 8 °C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Durée de conservation du médicament dilué :

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée préparée selon les recommandations a été démontrée pendant 24 heures à 2 à 8 °C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre conditionnée pour la vente :

LU details + AE reporting
Basis: PRAC implementation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement primaire :

Le lyophilisat est conditionné en :

Flacon en verre incolore de type I, de volume utile de 22 ml pour 400 mg, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une capsule verte en aluminium avec bride amovible en plastique.

L'eau pour préparations injectables est conditionnée en ampoule de verre incolore de type I.

Présentations:

- 1 flacon de poudre avec 1 ampoule de solvant
 - 5 x 1 flacon de poudre avec 5 x 1 ampoule de solvant
 - 10 x 1 flacon de poudre avec 10 x 1 ampoule de solvant
 - 25 x 1 flacon de poudre avec 25 x 1 ampoule de solvant
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est uniquement à usage unique.

Préparation de la solution reconstituée :

Injecter lentement la totalité du solvant fourni dans le flacon de poudre.

Faire délicatement tourner le flacon entre les mains jusqu'à la dissolution complète de la poudre. Si la solution devient mousseuse, elle doit être laissée au repos pendant environ 15 minutes. Utiliser uniquement les solutions limpides. La couleur de la solution peut varier de jaunâtre à jaune foncé.

Les solutions reconstituées contiennent 400 mg de teicoplanine dans 3,0 ml.

Quantité nominale de teicoplanine dans le flacon	400 mg
Volume du flacon de poudre	22 ml
Volume prélevable dans l'ampoule de solvant pour reconstitution	3,14 ml
Volume contenant une dose nominale de teicoplanine (extrait au moyen d'une seringue de 5 ml et d'une aiguille 23 G)	3,0 ml

La solution reconstituée peut être injectée directement ou diluée de façon additionnelle, ou encore administrée par voie orale.

Préparation de la solution diluée pour perfusion :

Targocid peut être administré dans les solutions pour perfusion suivantes :

- solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- solution de Ringer
- solution de Ringer-lactate
- solution injectable de dextrose à 5 %
- solution injectable de dextrose à 10 %
- solution de chlorure de sodium à 0,18 % et de glucose à 4 %
- solution de chlorure de sodium à 0,45 % et de glucose à 5 %
- Solution pour dialyse péritonéale contenant 1,36 % ou 3,86 % de solution de glucose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem, Belgique
☎ : 02/710.54.00
E-mail: info.belgium@sanofi.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE147034
Luxembourg : 2010010670 - 0158474 (1x1 flacon), 0893096 (5x1 flacon), 0893101 (10x1 flacon),
0893115 (25x1 flacon)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08-03-1989
Date de renouvellement de l'autorisation : 01/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2025