

1. NOME DO MEDICAMENTO

Teicoplanina ALTAN 200 mg pó para solução injetável ou para perfusão
Teicoplanina ALTAN 400 mg pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 200.000 IU

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 400.000 IU

Excipientes com efeito conhecido: sódio: 4,42 mg/ frasco para injetável
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão ou para solução oral.

O pó para solução injetável ou para perfusão é branco ou esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Teicoplanina ALTAN está indicada em adultos e em crianças desde o nascimento para o tratamento parentérico das infecções seguintes (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- infecções complicadas da pele e tecidos moles,
- infecções ósseas e articulares,
- pneumonia hospitalar,
- pneumonia adquirida na comunidade,
- infecções complicadas do trato urinário,
- endocardite infeciosa,
- peritonite associada à diálise peritoneal contínua e ambulatória (DPCA),
- bacteremia que ocorre em associação com qualquer uma das indicações listadas acima.

A Teicoplanina ALTAN é também indicada como um tratamento alternativo oral para a infecção por Clostridium difficile associada a sintomas de diarreia e colite.

Se necessário, a teicoplanina deve ser administrada em combinação com outros agentes antibacterianos.

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem e duração do tratamento devem ser ajustadas de acordo com o tipo e gravidade de infecção, da resposta clínica do doente, e das características do doente, tais como idade e função renal.

Determinação das concentrações séricas

As concentrações séricas de teicoplanina devem ser monitorizadas no estado estacionário depois da conclusão do regime de dose de carga, por forma a assegurar que será atingido um mínimo de concentração no soro:

- Para a maioria das infecções por bactérias Gram-positivas, os níveis mínimos de teicoplanina são de pelo menos 10 mg/L, quando medido por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), ou pleno menos, 15 mg/L, quando medido pelo método de imunoensaio de fluorescência por polarização (FPIA).
- Para a endocardite e outras infecções graves, os níveis mínimos de teicoplanina variam entre 15 a 30 mg/L quando medidos por HPLC, ou de 30-40 mg/L, quando medidos pelo método FPIA.

Durante o tratamento de manutenção, a monitorização dos níveis séricos da concentração da teicoplanina pode ser realizada pelo menos uma vez por semana para assegurar que estas concentrações estão estáveis.

Adultos e idosos doentes com função renal normal

Indicações	Dose de carga		Dose de manutenção	
	Regime de dose de carga	Janela de concentração a atingir entre o dia 3 e 5	Dose de manutenção	Janela de concentração a atingir durante a dose de manutenção
-Infecções complicadas da pele e tecidos moles -Pneumonia -Infecções complicadas do trato urinário	6 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas por três administrações	>15 mg/L ¹	6 mg/kg de peso corporal por via intravenosa ou por via intramuscular, uma vez por dia	>15 mg/L ¹ uma vez por semana

Infeções dos ossos e articulações	12 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas por três a cinco administrações	>20 mg/L ¹	12 mg/kg de peso corporal por via intravenosa ou por via intramuscular, uma vez por dia	>20 mg/L ¹
Endocardite infeciosa	12 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas por três a cinco administrações	30-40 mg/L ¹	12 mg/kg de peso corporal por via intravenosa ou por via intramuscular, uma vez por dia	>30 mg/L ¹

¹ Medido por FPIA

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser decidida com base na resposta clínica. No caso de endocardite infeciosa é geralmente considerado apropriado um mínimo de 21 dias. O tratamento não deve ter uma duração superior a 4 meses.

Terapia combinada

A teicoplanina tem um espetro limitado de atividade antibacteriana (Gram positivo). Não é adequada para a utilização como agente único para o tratamento de alguns tipos de infeções, a menos que o agente patogénico esteja já documentado e conhecido por ser suscetível ou exista uma elevada suspeita de que o agente patogénico seria adequado para o tratamento com teicoplanina.

Infeção por Clostridium difficile associada à diarreia e colite

A dose recomendada é de 100 a 200 mg administrados por via oral duas vezes por dia durante 7 a 14 dias.

População idosa

Não é necessário ajuste de dose, a menos que haja compromisso renal (ver abaixo).

Adultos e doentes idosos com compromisso renal

O ajuste da dose não é necessário até ao quarto dia de tratamento, altura em que a dosagem deve ser ajustada para manter uma concentração mínima no soro de pelo menos 10 mg/L.

Depois do quarto dia de tratamento:

- Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração de creatinina 30-80 mL/min): a dose de manutenção deve ser reduzida para metade, quer pela administração da dose a cada dois dias ou pela administração de metade da dose uma vez por dia.
- Na insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min) e em doentes hemodialisados: a dose deve ser um terço da dose habitual, quer através da administração da dose inicial unitária a cada três dias ou pela administração de um terço da dose uma vez por dia.

A teicoplanina não é removida por hemodiálise.

Doentes em diálise peritoneal contínua e ambulatória (DPCA)

Após uma única dose de carga intravenosa de 6 mg/kg de peso corporal, 20 mg/L é administrada no saco da solução de diálise na primeira semana, 20 mg/L em diferentes bolsas na segunda semana e, em seguida, 20 mg/L na bolsa noturna na terceira semana.

População pediátrica

As recomendações das doses são as mesmas para adultos e crianças com idade superior a 12 anos.

Recém-nascidos e lactentes até à idade de dois meses:

Dose de carga

Uma dose única de 16 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa por perfusão no primeiro dia.

Dose de manutenção

Uma dose única de 8 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa por perfusão uma vez por dia.

Crianças (2 meses a 12 anos)

Dose de carga

Uma dose única de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa a cada 12 horas, repetida três vezes.

Dose de manutenção

Uma dose única de 6-10 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa uma vez por dia.

Modo de administração

A teicoplanina deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular. A injeção intravenosa pode ser administrada quer na forma de bólus durante 3 a 5 minutos ou como perfusão de 30 minutos.

Apenas o método de perfusão deve ser utilizado em recém-nascidos.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade com risco de vida, por vezes fatais, foram notificadas com teicoplanina (por ex., choque anafilático). Se uma reação alérgica à

teicoplanina ocorrer, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e devem ser iniciadas medidas de emergência apropriadas.

A teicoplanina deve ser administrada com precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida à vancomicina, pois podem ocorrer reações de hipersensibilidade cruzadas, incluindo choque anafilático fatal.

No entanto, a história prévia de "síndrome do homem vermelho" com a vancomicina não é uma contraindicação para o uso de teicoplanina.

Reações relacionadas com a perfusão

Em casos raros (mesmo com a primeira dose), o síndrome do homem vermelho (um complexo de sintomas que incluem prurido, urticária, eritema, edema angioneurótico, taquicardia, hipotensão, dispneia) tem sido observada.

Parar ou abrandar a perfusão pode resultar na cessação destas reações. Reações relacionadas com a perfusão podem ser limitadas se a dose diária não for administrada através de injeção de bólus, mas por perfusão durante um período de 30 minutos.

Reações bolhosas graves

Têm sido notificadas reações cutâneas com risco de vida ou até mesmo fatais, como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN) com a utilização de teicoplanina. Se os sintomas ou sinais de SJS ou TEN (por ex., erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões nas mucosas) estiverem presentes, o tratamento com teicoplanina deve ser interrompido imediatamente.

Espectro de atividade antibacteriana

A teicoplanina tem um espectro limitado de atividade antibacteriana (Gram-positiva). Não é adequada para utilização como agente único para o tratamento de alguns tipos de infecções, a menos que o agente patogénico já esteja documentado e conhecido por ser suscetível ou exista uma elevada suspeita de que o agente patogénico seria adequado para o tratamento com teicoplanina.

A utilização racional da teicoplanina deve ter em conta o espectro de atividade bacteriana, o perfil de segurança e a adequação da terapia antibacteriana padrão para o tratamento de um doente individual. Nesta base, é expectável que na maioria dos casos a teicoplanina seja utilizada para tratar infecções graves em doentes para os quais a atividade antibacteriana padrão é considerada como inadequada.

Trombocitopenia

Trombocitopenia tem sido notificada com teicoplanina (ver secção 4.8). Exames hematológicos periódicos, incluindo hemograma completo, são recomendados durante o tratamento.

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade e insuficiência renal têm sido notificadas em doentes tratados com teicoplanina (ver secção 4.8). Doentes com insuficiência renal, aqueles que recebem o regime de alta dose de teicoplanina, e nos que recebem teicoplanina em conjunto ou sequencialmente com outros medicamentos com potencial nefrotóxico conhecido (ex. aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina e cisplatina) devem ser

cuidadosamente monitorizados e devem realizar testes auditivos (ver "Ototoxicidade" abaixo).

Uma vez que a teicoplanina é principalmente excretada pelos rins, a dose de teicoplanina deve ser adaptada em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2).

Ototoxicidade

Tal como acontece com outros glicopeptídeos, ototoxicidade (surdez e acufeno) tem sido notificada em doentes tratados com teicoplanina (ver secção 4.8). Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de deficiência auditiva ou distúrbios do ouvido interno durante o tratamento com teicoplanina devem ser cuidadosamente avaliados e monitorizados, especialmente em caso de tratamento prolongado e em doentes com insuficiência renal. Os doentes que recebem teicoplanina em conjunto ou sequencialmente com outros medicamentos com conhecido potencial nefrotóxico e/ou neurotóxico/ototóxico (ex. aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemida e ácido etacrínico) devem ser cuidadosamente monitorizados e os benefícios da teicoplanina avaliados se a audição se deteriorar.

Devem ser tomadas precauções especiais quando se administra teicoplanina em doentes que necessitam de tratamento concomitante com medicamentos ototóxicos e/ou nefrotóxicos para os quais é recomendado que os testes regulares da função hematológica, hepática e renal sejam realizados.

Superinfecção

Tal como acontece com outros antibióticos, o uso de teicoplanina, especialmente se prolongado, pode resultar na proliferação de organismos não-sensíveis. Se a superinfecção ocorrer durante a terapia, devem ser tomadas medidas adequadas.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 23 mg (1mmol) de sódio por frasco para injetáveis, é considerado isento de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos.

As soluções de teicoplanina e aminoglicosídeo são incompatíveis e não podem ser misturadas para a injeção; no entanto, estas soluções são compatíveis no líquido de diálise e podem ser utilizadas livremente no tratamento da peritonite associada com diálise peritoneal contínua e ambulatória (DPCA).

A teicoplanina deve ser utilizada com precaução quando conjugada ou quando utilizada sequencialmente com outros medicamentos com potencial nefrotóxico e/ou neurotóxico/ototóxico conhecidos. Estes incluem por exemplo, aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemida e ácido etacrínico (ver secção 4.4 "Nefrotoxicidade" e "Ototoxicidade"). No entanto, não há evidência de toxicidade sinérgica em combinações com a teicoplanina.

Nos ensaios clínicos, a teicoplanina foi administrada a muitos doentes que já tomavam vários medicamentos incluindo outros antibióticos, anti-hipertensores, agentes anestésicos, medicamentos cardíacos e agentes antidiabéticos, sem evidência de quaisquer interações.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de teicoplanina em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3): nos ratos observou-se um aumento da incidência de nados-mortos e mortalidade neonatal. O risco potencial para humanos é desconhecido.

Portanto, a teicoplanina não deve ser usada durante a gravidez a menos que seja estritamente necessário.

Não é possível excluir um potencial risco de danos no ouvido interno e de danos renais para o feto (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se a teicoplanina é excretada no leite humano. Não existe informação sobre a excreção da teicoplanina no leite animal. Tem que ser tomada uma decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com teicoplanina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com teicoplanina para a mãe.

Fertilidade

Estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de alterações na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Teicoplanina ALTAN tem uma influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A teicoplanina pode provocar tonturas e cefaleias. A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode estar afetada. Doentes que manifestem estes efeitos secundários não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelar de reações adversas

Na tabela abaixo todas as reações adversas, que ocorreram com uma incidência maior do que o placebo e em que mais de um doente foi listado de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poucos frequentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)
-------------------------------	--	--	---	------------------------------	---

Infeções e infestações			Abcessos		Superinfecção (super crescimento de microrganismos não suscetíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia			Agranulocitose, neutropenia, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática (anafilaxia) (ver secção 4.4)			Síndrome DRESS (reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos), Choque anafilático (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleias			Convulsões
Afeções do ouvido e do labirinto		Surdez, perda de audição (ver secção 4.4), acufeno, distúrbio vestibular			
Vasculopatias		Flebite			Tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo			
Doenças gastrointestinais		Diarreia, vômitos, náuseas			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, eritema, prurido		Síndrome do homem vermelho (por ex., rubor na parte superior do corpo) (ver secção 4.4)		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, dermatite esfoliativa, urticária (ver secção 4.4)

Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina no sangue			Insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver abaixo descrição de reacções adversas específicas)*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor, pirexia				Abcesso no local da injeção, arrepios (calafrios)
Exames complementares de diagnóstico		Aumento das transaminases (anomalias transitórias das transaminases), fosfatase alcalina aumentada no sangue (anomalias transitórias das fosfatases alcalinas)			

Descrição de reacções adversas específicas

* Com base em relatos da literatura, a taxa estimada de nefrotoxicidade em pacientes que recebem uma dose de carga baixa de em média 6 mg/kg duas vezes por dia, seguida de uma dose de manutenção de em média 6 mg/kg uma vez por dia, é de cerca de 2%. Num estudo observacional de segurança pós-autorização que envolveu 300 doentes com idade média de 63 anos (tratados por infecção óssea e articular, endocardite ou outras infecções graves) que receberam o regime de dose de carga elevada de 12 mg/kg duas vezes por dia (recebendo 5 doses de carga como mediana) seguido de uma dose de manutenção de 12 mg/kg uma vez por dia, a taxa de nefrotoxicidade confirmada observada foi de 11,0% (95% IC = [7,4%; 15,5%]) ao longo dos primeiros 10 dias. A taxa cumulativa de nefrotoxicidade desde o início do tratamento até 60 dias após a última dose foi de 20,6% (95% IC = [16,0%; 25,8%]). Em doentes que recebem mais de 5 doses de carga elevadas de 12 mg/kg duas vezes por dia, seguidas de uma dose de manutenção de 12 mg/kg uma vez por dia, a taxa cumulativa de nefrotoxicidade observada desde o início do tratamento até 60 dias após a última administração foi de 27% (95% IC = [20,7%; 35,3%]) (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos seguintes contactos.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Têm sido notificados casos de administração accidental de doses excessivas de teicoplanina na população pediátrica. Num caso ocorreu agitação num recém-nascido com 29 dias no qual foram administrados 400 mg I.V. (95 mg/Kg).

Tratamento

O tratamento da sobredosagem de teicoplanina deve ser sintomático.

A hemodiálise não remove a teicoplanina, e esta, é apenas removida lentamente por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 – Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos. Código ATC: J01XA 02

Mecanismo de ação

A teicoplanina inibe o crescimento de organismos suscetíveis interferindo com a biossíntese da parede celular num local diferente do afetado pelos beta-lactânicos. A síntese de peptidoglicano é bloqueada pela ligação específica aos resíduos de D-alanil-D-alanina.

Mecanismo de resistência

A resistência à teicoplanina pode ter por base os seguintes mecanismos:

- Alteração na estrutura do alvo: esta forma de resistência tem ocorrido particularmente em espécies de Enterococcus faecium. A alteração tem por base a troca do terminal da função D-alanina-D-alanina da cadeia de aminoácidos do precursor da mureína com D-Ala-D-lactase de forma a que a afinidade para a vancomicina seja reduzida. As enzimas responsáveis são as recém formadas D-lactase desidrogenase ou ligase.
- A redução da sensibilidade ou resistência dos estafilococos à teicoplanina tem por base a superprodução de percursos de mureína que estão ligados à teicoplanina.

Pode ocorrer resistência cruzada entre a teicoplanina e a glicoproteína vancomicina. Um número de enterococcus resistentes à vancomicina são sensíveis à teicoplanina (fenótipo VanB).

Límite de sensibilidade

Os valores CIM definidos pela European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), versão 8.0, 01 de janeiro de 2018, encontram-se descritos na seguinte tabela:

Microrganismo	Sensibilidade	Resistência
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a,b}	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus coagulase negativos</i> ^a	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. (grupos A, B, C, G) ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaeróbios gram-positivos com exceção do <i>Clostridium difficile</i> ^c	IE	IE
PK/PD (não relacionados com a espécie) breakpoints	IE	IE

^a As CIM dos glicopeptídeos são dependentes do método e devem ser determinadas por microdiluição em caldo (referência ISO 20776). *S. aureus* com valores de CIM de vancomicina de 2 mg/L estão no limite de distribuição CIM do tipo selvagem e podem ter uma resposta clínica prejudicada. O ponto crítico de resistência para o *S. aureus* foi reduzido para 2 mg/L para evitar a notificação de casos isolados de GISA intermédios como as infecções graves de casos isolados de GISA não tratáveis com o aumento das doses de vancomicina ou teicoplanina.

^b Isolados não suscetíveis são muito raros ou ainda não foram notificados. A identificação e os testes de suscetibilidade antimicrobiana em qualquer isolado devem ser confirmados e o isolado tem de ser enviado para um laboratório de referência.

^c IE indica que não há evidência suficiente de que a espécie em questão seja um bom alvo para o tratamento com o medicamento. Uma CIM com um comentário, mas sem o acompanhamento de uma categorização S, I ou R pode ser notificada.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da teicoplanina depende essencialmente da duração do tempo durante o qual o nível de substância é mais elevado do que a concentração inibitória mínima (CIM) do agente patogénico.

Suscetibilidade

A prevalência da resistência pode variar geograficamente e durante o tempo para determinadas espécies, sendo desejável informação local sobre a resistência, particularmente quando se tratam infecções graves. Conforme necessário, deve ser procurado aconselhamento de um perito quando a prevalência da resistência local é tal que a utilidade da teicoplanina em pelo menos alguns tipos de infecção é questionável.

Espécies geralmente sensíveis
Bactérias aeróbicas Gram-positivas

Corynebacterium jeikeium ^a
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (incluindo estirpes resistentes à meticilina)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* ^a
(*Streptococcus* do grupo C&G)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus do grupo *viridans* ^{a b}
Bactérias anaeróbicas Gram-positivas
Clostridium difficile ^a
Peptostreptococcus spp.^a

Espécies em que a resistência adquirida poderá ser um problema
Bactérias aeróbicas Gram-positivas
Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Bactérias com resistência inerente
Todas as bactérias Gram-negativas
Outras bactérias
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

^a Não existiam dados atuais disponíveis quando as tabelas foram publicadas. A literatura primária, volumes padrão e recomendações de tratamento assumem sensibilidade.

^b O termo coletivo para um grupo heterogéneo de espécies de *streptococcus*. A taxa de resistência pode variar, dependendo da espécie de *streptococcus* atual.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A teicoplanina é administrada por via parentérica (intravenosa ou intramuscular). Após a administração intramuscular, a biodisponibilidade da teicoplanina (comparada com a administração intravenosa) é quase completa (90%). Após seis administrações intramusculares diárias de 200 mg, a média (SD) da concentração máxima de teicoplanina (Cmax) chega a 12,1 (0,9) mg/L e ocorre em 2 horas após a administração.

Após uma dose de carga de 6 mg/kg administrada por via intravenosa a cada 12 horas durante 3 a 5 administrações, os valores da Cmax variam de 60 a 70 mg/L e a Cmin está geralmente acima de 10 mg/L. Após uma dose de carga intravenosa de 12 mg/kg, administrados em cada 12 horas durante 3 administrações, valores médios de Cmax e Cmin são estimados em cerca de 100 mg/L e 20 mg/L, respectivamente.

Após uma dose de manutenção de 6 mg/kg, administrada uma vez por dia, os valores de Cmax e Cmin são de aproximadamente 70 mg/L e 15 mg/L, respectivamente. Após uma

dose de manutenção de 12 mg/kg uma vez por dia os valores de C_{min} variam de 18 para 30 mg/L.

Quando administrada por via oral, a teicoplanina não é absorvida a partir do trato gastrointestinal. Quando administrada por via oral, 250 ou 500 mg em dose única a indivíduos saudáveis, a teicoplanina não é detetada no soro ou na urina, sendo apenas recuperada nas fezes (cerca de 45% da dose administrada) como medicamento inalterado.

Distribuição

A ligação às proteínas do soro humano varia de 87,6 a 90,8%, sem qualquer variação em função da concentração da teicoplanina. A teicoplanina é principalmente ligada à albumina do soro humano. A teicoplanina não é distribuída nas células vermelhas. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) varia de 0,7 a 1,4 mL/kg. Os valores mais elevados de V_{ss} foram observados em estudos recentes, onde o período de amostragem foi superior a 8 dias.

A teicoplanina é distribuída principalmente no pulmão, miocárdio e tecido ósseo com rácios tecido/soro superiores a 1. Nos fluidos das vesículas, no fluido sinovial e no fluido peritoneal, os rácios de tecido/soro variam de 0,5 a 1. A eliminação de teicoplanina do fluido peritoneal ocorre na mesma taxa que a partir do soro. No líquido pleural e tecido adiposo subcutâneo os rácios de tecido/soro estão compreendidos entre 0,2 e 0,5.

A teicoplanina não penetra rapidamente no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Biotransformação

A forma inalterada de teicoplanina é o composto principal identificado no plasma e na urina, indicando um metabolismo mínimo. Dois metabolitos são formados provavelmente por hidroxilação e representam 2 a 3% da dose administrada.

Eliminação

A teicoplanina inalterada é excretada principalmente pela via urinária (80% em 16 dias), enquanto que 2,7% da dose administrada é recuperada nas fezes (por excreção biliar) no prazo de 8 dias após a administração.

A semivida de eliminação de teicoplanina varia de 100 a 170 horas nos estudos mais recentes, em que o período de amostragem de sangue foi de cerca de 8 a 35 dias.

A teicoplanina tem uma baixa depuração total no intervalo de 10 a 14 mL/h/kg, e uma depuração renal no intervalo de 8 a 12 mL/h/kg, indicando que a teicoplanina é excretada principalmente por mecanismos renais.

Linearidade

A teicoplanina exibiu uma farmacocinética linear no intervalo de doses de 2 a 25 mg/kg.

Populações especiais

- Compromisso renal:

Como a teicoplanina é eliminada por via renal, a eliminação da teicoplanina diminui de acordo com o grau de comprometimento renal. As depurações totais e renais de teicoplanina dependem da depuração da creatinina.

- Doentes idosos:

Na população idosa a farmacocinética da teicoplanina não é modificada a não ser em casos de compromisso renal.

- População pediátrica:
Uma depuração total superior (15,8 mL/h/kg para recém-nascidos, 14,8 mL/h/kg para uma idade média de 8 anos) e uma menor semivida de eliminação (40 horas recém-nascidos; 58 horas para os 8 anos) são observadas em comparação com doentes adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Na sequência da administração parentérica repetida no rato e cão, foram observados efeitos no rim e ficou demonstrado serem dependentes da dose e reversíveis. Estudos para investigar a potencial causa de ototoxicidade no porco da Guiné indicam que é possível existir um ligeiro comprometimento das funções coclear e vestibular, na ausência de dano morfológico.

A administração subcutânea de teicoplanina até 40 mg/kg/dia não afeta a fertilidade masculina e feminina no rato. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, não foram observadas malformações após a administração subcutânea até 200 mg/kg/dia no rato e administração intramuscular até 15 mg/kg/dia, no coelho. No entanto, no rato, houve um aumento da incidência de nados mortos em doses de 100 mg/kg/dia e superiores e de mortalidade neonatal com 200 mg/kg/dia. Este efeito não foi notificado com 50 mg/kg/dia. Um estudo pré e pós-natal em ratos demonstrou não ter efeitos sobre a fertilidade da geração F1 ou sobre a sobrevivência e desenvolvimento da geração F2, após administração subcutânea de até 40 mg/kg/dia.

A teicoplanina não demonstrou qualquer potencial de causar antigenicidade (em ratos, porcos da guiné ou coelhos), genotoxicidade ou irritação local.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

O frasco para injetáveis com pó, contém:
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

A teicoplanina e aminoglicosídeos são incompatíveis quando misturados diretamente e não devem ser misturados antes da injeção.

Se a teicoplanina for administrada em combinação com outros antibióticos, a preparação deve ser administrada separadamente.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do pó na embalagem fechada:
30 meses.

Prazo de validade da solução reconstituída:

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída, preparada como recomendado, demonstrou uma validade de 24 horas à temperatura de 2°C a 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação de uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Prazo de validade do medicamento diluído:

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída, preparada como recomendado, demonstrou uma validade de 24 horas a 2 a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação de uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó na embalagem fechada:

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação do medicamento após reconstituição/diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem primária:

O medicamento liofilizado é embalado em:

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 10 mL para 200 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo flip-off selada a alumínio amarelo.

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 10 mL para 400 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo flip-off selada a alumínio verde.

Tamanho das embalagens:

- 1 frasco para injetáveis com pó
- 5 frascos para injetáveis com pó

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para utilização única.

Preparação da solução reconstituída:

- A solução é reconstituída ao ser adicionado 3,2 mL de água para injetáveis a 200 mg e 400 mg de pó fornecidos no frasco para injetáveis. A água deve ser adicionada lentamente ao frasco para injetáveis e este deve ser rodado até o pó estar todo

dissolvido para evitar a formação de espuma. Se for formada espuma, deixar a solução em repouso aproximadamente 15 minutos.

Apenas devem ser utilizadas apenas soluções límpidas e amareladas.

Conteúdo nominal de teicoplanina no frasco para injetáveis	200 mg	400 mg
Volume de pó no frasco para injetáveis	10 mL	10 mL
Volume que contém a dose nominal de teicoplanina (extraída através de uma seringa de 5 mL e agulha de 23 G)	3,0 mL	3,0 mL

A solução reconstituída pode ser injetada diretamente ou em alternativa após diluição, ou administrada por via oral.

Preparação da solução diluída antes da perfusão:

A teicoplanina pode ser administrada nas seguintes soluções de perfusão:

- Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- Solução de Ringer
- Solução de lactato de Ringer
- Injeção de dextrose 5%
- Injeção de dextrose 10%
- Solução de cloreto de sódio a 0,18% e glucose a 4%
- Solução de cloreto de sódio a 0,45% e glucose a 5%
- Solução de diálise peritoneal contendo uma solução de glucose de 1,36% ou 3,86%.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Altan Pharmaceuticals S.A.

C/ Cólquide nº6, portal 2, planta 1^a -Edificio Prisma,
28230 Las Rozas (Madrid)
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5763131 (200 mg)
5763149 (400 mg)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

27/11/2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO