

Anexo I

Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens do medicamento, vias de administração, Titulares de Autorização de Introdução no Mercado nos estados membros envolvidos

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
Áustria	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna, Áustria	Targocid 100 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	100 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intramuscular, intravenosa e via oral	100 mg/1.5 ml
Áustria	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna, Áustria	Targocid 200 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intramuscular, intravenosa e via oral	200 mg/3 ml
Áustria	sanofi-aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna, Áustria	Targocid 400 mg Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intramuscular, intravenosa e via oral	400 mg/3 ml
Belgica	sanofi-aventis Belgica Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgica	Targocid 200 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscul ar	200 mg/3 ml
Belgica	sanofi-aventis Belgica Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgica	Targocid 400 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscul ar	400 mg/3 ml
Bulgaria	sanofi-aventis Bulgaria EOOD 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd. fl.8., Bulgaria	TARGOCID 400mg powder and solvent for solution for injection/infusion	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscul ar, via oral	400 mg/3 ml
República Checa	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, República Checa	Targocid 200 mg	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscul ar	200 mg/3 ml
República Checa	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, República Checa	Targocid 400 mg	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscul ar	400 mg/3 ml
Dinamarca	sanofi-aventis Dinamarca A/S Slotsmarken 13, 2970	Targocid	100 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscul ar	100 mg/1.5 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
	Hoersholm, Dinamarca					
Dinamarca	sanofi-aventis Dinamarca A/S Slotsmarken 13, 2970 Hoersholm, Dinamarca	Targocid	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Dinamarca	sanofi-aventis Dinamarca A/S Slotsmarken 13, 2970 Hoersholm, Dinamarca	Targocid	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Filândia	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 PL 22 00351 Helsinki, Filândia	Targocid 200 mg injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten	200 mg	pó e solvente para solução injectável/perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Filândia	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 PL 22 00351 Helsinki, Filândia	Targocid 400 mg injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten	400 mg	pó e solvente para solução injectável/perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
França	sanofi-aventis França 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, França	TARGOCID 100 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	100 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	100 mg/1.5 ml
França	sanofi-aventis França 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, França	TARGOCID 200 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
França	sanofi-aventis França 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris, França	TARGOCID 400 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Targocid® 100 mg	100 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	100 mg/1.5 ml
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main,	Targocid® 200 mg	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	200 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
	Alemanha					
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Targocid® 400 mg	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	400 mg/3 ml
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Teicoplanin Sanofi-Aventis 100 mg	100 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	100 mg/1.5 ml
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Teicoplanin Sanofi-Aventis 200 mg	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	200 mg/3 ml
Alemanha	sanofi-aventis Alemanha GmbH Industriepark Höchst, Geb. K 703, 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Teicoplanin Sanofi-Aventis 400 mg	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão e solução oral	via intravenosa/intramuscular, via oral	400 mg/3 ml
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street 14671 Nea Erythrea, Grécia	TARGOCID®	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street 14671 Nea Erythrea, Grécia	TARGOCID®	400mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Hungria	sanofi-aventis Zrt. 1-5. Tó u., 1045 Budapest, Hungria	Targocid 200 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
Hungria	sanofi-aventis Zrt. 1-5. Tó u., 1045 Budapest, Hungria	Targocid 400 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Irlanda	sanofi-aventis Irlanda Ltd., T/A Sanofi 18 Riverwalk Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda	Targocid 200mg Powder and Solvent for Solution for Injection	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Irlanda	sanofi-aventis Irlanda Ltd., T/A Sanofi 18 Riverwalk Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda	Targocid 400mg Powder and Solvent for Solution for Injection	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Itália	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano, Itália	TARGOSID	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Itália	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano, Itália	TARGOSID	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Itália	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano, Itália	TEICOMID	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Itália	sanofi-aventis SPA Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano, Itália	TEICOMID	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Luxemburgo	sanofi-aventis Belgica Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgica	TARGOCID	200 mg	Pó para preparações injectáveis	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Luxemburgo	sanofi-aventis Belgica Culliganlaan 1C 1831 Diegem, Belgica	TARGOCID	400 mg	Pó para preparações injectáveis	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd. Triq Kan. K. Pirota, Birkirkara BKR1114, Malta	Targocid® 200 mg	200 mg	Pó para preparações injectáveis	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
Holanda	sanofi-aventis Holanda BV. Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, The Holanda	TARGOCID® 200	200 mg	Pó para preparações injectáveis	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Holanda	sanofi-aventis Holanda BV. Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, The Holanda	TARGOCID® 400	400 mg	Pó para preparações injectáveis	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Noruega	sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, PO Box 133, 1325 Lysaker, Noruega	TARGOCID®	400 mg	pó para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Polónia	Aventis Pharma Ltd. One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Reino Unido	TARGOCID	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Polónia	Aventis Pharma Ltd. One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Reino Unido	TARGOCID	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Targosid	200 mg/3 ml	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Portugal	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	Targosid	400 mg/3 ml	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
	Portugal					
Roménia	Aventis Pharma Ltd. Trading as sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street, Guildford Surrey, GU1 4YS, Reino Unido	TARGOCID® 200 mg	200 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Roménia	Aventis Pharma Ltd. Trading as sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street, Guildford Surrey, GU1 4YS, Reino Unido	TARGOCID® 400 mg	400 mg	pó e solvente para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Eslovaquia	sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Eslovaquia	Targocid 200	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular, via oral	200 mg/3 ml
Eslovaquia	sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Eslovaquia	Targocid 400	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular, via oral	400 mg/3 ml
Eslovénia	sanofi-aventis d.o.o. Dunajska cesta 151 1000 Ljubljana Eslovénia	Targocid 200 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Eslovénia	sanofi-aventis d.o.o. Dunajska cesta 151 1000 Ljubljana Eslovénia	Targocid 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Espanha	Marion Merrell S.A. Martínez Villergas, 52 28027 Madrid Espanha	TARGOCID	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Espanha	Marion Merrell S.A. Martínez Villergas, 52 28027 Madrid Espanha	TARGOCID	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
Suécia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma, Suécia	Targocid	200 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Suécia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma, Suécia	Targocid	400 mg	pó e solvente para solução injectável / perfusão	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml
Reino Unido	Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Reino Unido Ou comercializado como Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Reino Unido	TARGOCID®	200 mg	pó para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	200 mg/3 ml
Reino Unido	Aventis Pharma Ltd. (or trading as Marion Merrell or Aventis Pharma) One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Reino Unido Ou comercializando como Sanofi-aventis or Sanofi One Onslow Street	TARGOCID®	400 mg	pó para solução injectável	via intravenosa/intramuscular	400 mg/3 ml

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular de Autorização de Introdução no Mercado, Nome da Companhia, Morada</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Concentração</u>
	Guildford Surrey GU1 4YS Reino Unido					

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Targocid e nomes associados (ver Anexo I)

A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico produzido pela fermentação de *Actinoplanes teichomyceticus* com atividade bactericida *in vitro* contra bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Trata-se de um antibiótico complexo, constituído por seis subcomponentes glicopeptídicos intimamente aparentados (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 e A2-5, que formam o grupo A2, e A3), conforme definido na atual monografia da Farmacopeia Europeia relativa à teicoplanina. Alguns dos subcomponentes são, de facto, grupos de picos mais pequenos, mais especificamente A2-1, A2-3, A2-5 e A3. Os subcomponentes são separados por HPLC em função da sua polaridade.

A teicoplanina inibe o crescimento de organismos suscetíveis ao interferir com a biossíntese célula-parede num local diferente daquele que é afetado pelos antibióticos beta-lactâmicos. A síntese do peptidoglicano é bloqueada pela ligação específica aos resíduos de D-alanil-D-alanina.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do Targocid e nomes associados, a Comissão Europeia notificou a EMA de um procedimento oficial de arbitragem nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizar os RCM em toda a UE.

- **Questões de qualidade**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) aproveitou a oportunidade para harmonizar o dossiê de Qualidade relativo ao Targocid e nomes associados enquanto parte do procedimento de arbitragem.

O dossiê harmonizado foi fornecido para a substância ativa (teicoplanina) e para os medicamentos que contêm essa substância: Targocid 100, 200 mg e 400 mg pó para solução injetável/solução para perfusão e Targocid 100, 200 mg e 400 mg pó e solvente para solução injetável/solução para perfusão.

As informações relativas à substância ativa foram submetidas num ASMF. Foram fornecidas e consideradas aceitáveis as informações detalhadas relativas às matérias-primas e processo de fermentação e purificação.

Foi necessária uma harmonização da especificação da substância ativa dado que, em comparação com a monografia da Farmacopeia Europeia, foram aprovados limites mais rigorosos para os subcomponentes individuais em alguns Estados-Membros. O espectro dos subcomponentes da teicoplanina foi melhor caracterizado. Os limites para todos os subcomponentes individuais foram estabelecidos com base em dados de lotes no momento da libertação e durante o estudo de estabilidade. A potência da substância ativa teicoplanina é testada em conformidade com a monografia da Farmacopeia Europeia para o ensaio microbiológico dos antibióticos. É possível concluir que os resultados dos lotes demonstram uma boa consistência do processo de fabrico.

Foi fornecido um certificado EET válido para a substância ativa.

As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo do produto acabado foram apresentadas de forma satisfatória. O dossiê do produto acabado foi atualizado de modo a incluir estudos de compatibilidade com diversos tipos de diluentes e sacos e seringas de PVC, juntamente com dados de estabilidade durante a utilização.

As dosagens da teicoplanina, produto acabado, são convencionalmente declaradas e prescritas em termos de massa (por exemplo, 200 mg e 400 mg) mas, considerando a variabilidade da substância ativa, é a potência do produto acabado, conforme determinada pelo ensaio microbiológico e declarada

em UI (por exemplo, 200 000 UI ou 400 000 UI), que determina o valor quantitativo da substância ativa no produto acabado. Por conseguinte, procedeu-se a uma atualização da informação do medicamento com o propósito de declarar os detalhes qualitativos e quantitativos da substância ativa em termos de massa e UI: cada frasco contém 200 mg (ou 400 mg) de teicoplanina equivalente a 200 000 UI (ou 400 000 UI).

O prazo de validade do medicamento é suportado por dados de estabilidade relevantes.

Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento, as quais, por sua vez, levam à conclusão de que estes medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme.

- **Questões clínicas**

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O desenvolvimento clínico centrou-se na suscetibilidade das bactérias gram-positivas à teicoplanina e não em indicações específicas. Em consonância com a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2 - *CHMP Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*), considerou-se aceitável qualificar as indicações de forma mais pormenorizada.

A eficácia da teicoplanina no tratamento das infeções gram-positivas foi analisada numa série de estudos clínicos que foram apresentados no momento da autorização inicial, juntamente com as referências da literatura. Os estudos clínicos incluíram dois estudos terapêuticos sem ocultação e não comparativos: o estudo multicêntrico europeu (EG-87-42) e o estudo multicêntrico aberto dos EUA (N-86-04), além de uma revisão dos estudos comparativos realizados com a teicoplanina (EG-87-35). A maior parte dos doentes incluídos no estudo EG-87-42 (o maior dos dois estudos não comparativos) apresentava suspeitas de infeções gram-positivas em diferentes locais, a maioria deles com infeções da pele e tecidos moles (IPTM), septicemia e infeções ósseas e articulares. Observou-se também um número reduzido de casos de endocardite, infeções do trato respiratório e infeções do trato urinário.

Tratamento das infeções causadas por microrganismos gram-positivos

O CHMP abordou as seguintes infeções causadas por microrganismos gram-positivos:

- Infeções da pele e tecidos moles (IPTM)

A eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada nas IPTM (37,4% de todos os locais das infeções) no estudo EG-87-42 (estudo multicêntrico europeu).

O CHMP concluiu que a teicoplanina deve ser indicada nas IPTM complicadas, ou seja, os casos graves, mas não para o tratamento das IPTM menores em consonância com a norma orientadora da BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*), a qual não recomenda antibióticos sistémicos para o tratamento de IPTM menores.

- Infeções ósseas e articulares

A eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada tanto no estudo multicêntrico europeu como no estudo multicêntrico aberto dos EUA.

Conforme acordado pelo CHMP, a indicação para o tratamento de infeções ósseas e articulares foi mantida sem mencionar especificamente osteomielite, artrite séptica e infeções protésicas.

- Pneumonia e infeções do trato respiratório

No estudo EG-87-42, o estudo multicêntrico europeu, cerca de 9% dos participantes incluídos apresentava infeções do trato respiratório inferior. A taxa de cura clínica e melhoria correspondeu a cerca de 90% e a taxa de êxito bacteriológico foi de 76%. O titular da AIM abordou igualmente outros estudos.

Os resultados obtidos nos diversos estudos abordados pelo titular da AIM sugerem que a teicoplanina é importante no tratamento da pneumonia. O CHMP concordou que a teicoplanina pode ser indicada para o tratamento da pneumonia (pneumonia adquirida no hospital e pneumonia adquirida na comunidade) sem restringir a sua utilização em função do agente patogénico. Contudo, devido ao espectro limitado da atividade antibacteriana, foi incluída uma referência cruzada à secção 4.4 que comenta o espectro limitado da utilização antibacteriana e a respetiva utilização racional.

- Bacteriemia/septicemia/sepsia

Considerando que é, de um modo geral, um estado secundário a uma infeção principal, a sepsia não foi considerada aceitável como uma indicação autónoma e, por conseguinte, foi eliminada da lista de indicações. Ao invés, a indicação de bacteriemia foi incluída de acordo com a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev 2 - *CHMP Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections*).

- Infeções do trato urinário (ITU)

No estudo EG-87-42 (estudo multicêntrico europeu), a eficácia clínica e bacteriológica da teicoplanina foi demonstrada nas ITU (8% de todos os locais de infeção). Tendo em conta que as ITU são essencialmente causadas por infeções gram-negativas, o titular da AIM considerou que a teicoplanina desempenha um papel limitado no tratamento das ITU. Por conseguinte, a indicação foi restringida às infeções complicadas do trato urinário, o que foi aceite pelo CHMP.

- Endocardite infecciosa

O titular da AIM não realizou qualquer estudo para fundamentar esta indicação. Contudo, foram incluídos alguns casos de endocardite nos estudos sem ocultação (EG-87-42 e N-86-04) realizados em suporte da Autorização de Introdução no Mercado. No estudo EG-87-42, o resultado clínico da endocardite foi de 83% (excluindo os doentes considerados não avaliáveis).

O titular da AIM forneceu evidências extraídas de publicações para fundamentar a utilização de teicoplanina em associação com outros agentes antimicrobianos, como os aminoglicosídeos. Por conseguinte, o CHMP demonstrou concordar com a proposta do titular da AIM no sentido de utilizar a teicoplanina em associação com outros agentes antimicrobianos quando adequado, em consonância com a referência cruzada da secção 4.4.

- Peritonite associada a diálise peritoneal contínua ambulatoria (DPCA)

Existem evidências que sugerem que a teicoplanina é eficaz nesta indicação. Na realidade, numa meta-análise de Cochrane de ensaios controlados aleatorizados (ECA) em adultos e crianças com peritonite associada a CAPD, ainda que a resposta principal e as taxas de recidiva não tenham diferido entre os regimes à base de glicopéptidos por via intraperitoneal (IP) em comparação com os regimes de cefalosporinas de primeira geração, era mais provável que os regimes glicopeptídicos alcançassem uma cura completa, sendo menos provável a ocorrência de uma falha principal do tratamento com a teicoplanina do que com a vancomicina (Wiggins *et al.* 2008)¹. Tendo em conta todas as informações disponíveis, o CHMP concordou que esta indicação deveria permanecer no RCM harmonizado.

Profilaxia das infeções causadas por microrganismos gram-positivos

Foram realizados quatro estudos comparativos de profilaxia.

Os estudos fornecidos em suporte da utilização profilática na cirurgia cardíaca sugerem que a teicoplanina não foi eficaz na prevenção de infeções no pós-operatório.

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

A indicação para a utilização profilática da teicoplanina na cirurgia ortopédica não foi adequadamente justificada. Os dados não foram considerados suficientemente sólidos na medida em que se trataram de estudos comparativos sem ocultação que não demonstraram a superioridade da teicoplanina relativamente aos medicamentos comparadores. Por conseguinte, o CHMP não considerou ser aceitável a indicação para a utilização profilática da teicoplanina.

Não foram apresentados dados que fundamentassem a utilização da teicoplanina na prevenção da endocardite infecciosa.

Relativamente à profilaxia da cirurgia dentária, os resultados sugeriam que a teicoplanina poderia ser útil. Contudo, esta indicação não é recomendada nas atuais normas orientadoras relativas ao tratamento da endocardite infecciosa, conforme indicado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e, por conseguinte, o CHMP considerou aceitável a supressão desta indicação.

Tratamento de diarreia e colite associadas a infeção por *Clostridium difficile*

No programa de desenvolvimento clínico da teicoplanina, foram realizados três estudos abertos e não controlados com a formulação IV de teicoplanina administrada por via oral no caso da diarreia associada a antibióticos (DAA) e colite pseudomembranosa (CPM) causadas por *C. difficile*. No total (dados agrupados), 72 episódios de infeção foram tratados em 71 doentes adultos. Os resultados destes três estudos demonstraram que a teicoplanina alcança uma taxa global de resposta clínica e bacteriológica de perto de 90% em doentes de cultura e toxina positivas. A farmacocinética da teicoplanina para o tratamento de *Clostridium difficile* foi analisada no estudo DRC342-DLI073. Esta indicação foi considerada aceitável pelo CHMP dado que parece que a teicoplanina não é absorvida em grande extensão a partir do trato gastrointestinal.

População pediátrica

A secção 4.1 do RCM não inclui a população pediátrica em todos os Estados-Membros. Na maioria deles, a posologia para crianças, lactentes e recém-nascidos é indicada na secção 4.2.

Quatro estudos clínicos forneceram dados em crianças tratadas com protocolos pediátricos específicos e um estudo que inclui 7 lactentes. Estes foram estudos de pequenas dimensões e a experiência clínica com a teicoplanina nos lactentes é limitada. Contudo, os dados disponíveis sugerem que a teicoplanina administrada por via IV ou IM em dosagens de 10 mg/kg de 12 em 12 horas para 1 a 5 doses (dosagem de carga), e depois de 6 a 10 mg/kg uma vez por dia, é eficaz no tratamento das infeções gram-positivas, como septicemia, infeções da pele e tecidos moles, infeções ósseas e articulares, infeções do trato respiratório inferior e na neutropenia e febre, em crianças. Em consonância com os estudos em adultos, a cura clínica foi > 80%.

Na medida em que a teicoplanina já é utilizada na maior parte dos Estados-Membros e que as normas orientadoras recomendam a sua utilização em crianças, o CHMP suportou a indicação para a utilização da teicoplanina tanto em crianças como em recém-nascidos e lactentes.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Posologia

Considera-se que a atividade antimicrobiana da teicoplanina depende do facto de as concentrações mínimas serem superiores à CIM de agentes patogénicos, além de ser dependente da duração de tempo durante o qual as concentrações mínimas se mantêm superiores à CIM. O titular da AIM propôs a manutenção de uma concentração plasmática mínima de 10 mg/l (quando medida por cromatografia líquida de alta resolução) para a maioria das infeções, e que as concentrações mais elevadas de 15 a 30 mg/l para a endocardite, artrite séptica e osteomielite fossem consideradas para as infeções graves.

Com base nas simulações de Monte Carlo realizadas por Yamada *et al*², o titular da AIM propôs uma dose de carga de 6 mg/kg bid durante 3 administrações no caso da maioria das infeções e uma dose de 12 mg/kg bid durante 3 a 5 administrações para as infeções ósseas e articulares e a endocardite infecciosa. A dose de carga de 12 mg/kg bid está em consonância com a recomendação atual incluída nos RCM em França e na Finlândia. Incluiu-se uma advertência nas secções 4.4 e 4.8 do RCM, aconselhando a monitorização especial de reações adversas quando se procede à administração da dosagem mais elevada de 12 mg/kg bid.

Considerando que os dados de segurança para a dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) são limitados, o titular da AIM concordou com o pedido feito pelo CHMP no sentido de realizar um estudo de segurança pós-autorização (PASS - *post authorisation safety study*) adequado com o propósito de avaliar a segurança da dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). O titular da AIM concordou ainda com o pedido feito pelo CHMP no sentido de apresentar um plano de gestão dos riscos (no qual o protocolo PASS será incluído) e, em particular, para abordar adequadamente o significativo potencial risco de frequência elevada de nefrotoxicidade e outras reações adversas graves com doses de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia).

Tal é como é prática comum em alguns Estados-Membros, foi mantida a dose de manutenção de 6-12 mg/kg od em função do tipo de infeção: 6 mg/kg od no caso das infeções complicadas da pele, tecidos moles e trato urinário e pneumonia e 12 mg/kg od no caso das infeções ósseas e articulares e endocardite.

A duração global do tratamento com a teicoplanina foi não fornecida com precisão dado que deve ser ajustada individualmente, de acordo com o tipo e gravidade subjacentes da infeção, resposta clínica do doente e outros fatores do doente, como idade e função renal. Relativamente à endocardite infecciosa, o CHMP considerou que o período de 21 dias seria o período mínimo de utilização, sendo necessário evitar um tratamento superior a 4 meses.

Modo de administração

Apesar de não terem sido fornecidas evidências farmacocinéticas, o CHMP considerou aceitável a fundamentação apresentada para uma alternativa em bólus à perfusão de 30 minutos com a finalidade de simplificar a utilização nos doentes em ambulatório. O Targocid não é administrado pela via intraventricular e tal vem referido como uma advertência especial na secção 4.4.

Medição da concentração sérica

O CHMP considerou serem aceitáveis as informações relativas à medição das concentrações séricas mínimas obtidas por meio da cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e do imunoensaio de fluorescência por polarização (FPIA). Na medida em que se propõe que a dose de carga seja administrada 3 a 5 vezes, foi declarado no RCM que as concentrações séricas mínimas devem ser monitorizadas após a finalização do regime da dose de carga. A medição das concentrações séricas mínimas é também recomendada pelo menos uma vez por semana durante o tratamento de manutenção.

População pediátrica

Nos quatro estudos publicados do dossiê inicial, os regimes da dose da teicoplanina nos diversos estudos variaram de 6 mg/kg de dose unitária até uma dose de carga de 10 mg/kg de 12 em 12 horas, ao longo de 3 doses, seguida por 10 mg/kg por dia de dose de manutenção.

² Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (2012) 344– 348.

Apesar de não se ter realizado qualquer modelação farmacocinética/farmacodinâmica, a posologia proposta para crianças baseia-se nas simulações de Monte Carlo realizadas por Lucas *et al* em 2004³ e Reed em 1997⁴, as quais foram consideradas aceitáveis pelo CHMP.

Doentes adultos e idosos com compromisso da função renal

Foi incluído o requisito para o ajuste da dosagem nos doentes com insuficiência renal, a partir do quarto dia de tratamento com a teicoplanina.

Secção 4.3 – Contraindicações

O titular da AIM alterou apenas a secção 4.3 com a inclusão da hipersensibilidade à teicoplanina (ou a qualquer um dos excipientes).

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O texto do perfil de segurança central (CSP - *core safety profile*), atualmente aprovado no contexto do procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001, foi proposto pelo titular da AIM para o RCM harmonizado. Todas as informações de segurança importantes que foram incluídas no RCM foram indicadas por ordem de importância: reações de hipersensibilidade, reações ligadas à perfusão («síndrome do homem vermelho»), reações bolhosas graves (incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), advertência relativa a possíveis reações adversas com a dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia), trombocitopenia, nefrotoxicidade, ototoxicidade e superinfecção. O titular da AIM propôs uma advertência modificada relacionada com as reações de hipersensibilidade de modo a abordar os casos fatais que foram notificados e para reforçar a possibilidade de hipersensibilidade cruzada à vancomicina, sendo que essa advertência foi aceite pelo CHMP. Não foram recolhidos dados de suporte para a inclusão da declaração «convulsões após administração intraventricular». Não obstante, foi aditada a esta secção a advertência de que a «A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular».

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

A ausência de interação entre a teicoplanina e outros antibióticos, antihipertensores, cardioprotectores, agentes antidiabéticos e agentes anestésicos foi incluída no RCM harmonizado proposto.

O titular da AIM não procedeu a qualquer interação medicamentosa farmacocinética com a teicoplanina e não foram recolhidos dados da literatura. O titular da AIM adicionou ao RCM uma declaração relacionada com a ausência de estudos de interação específicos, declaração essa que foi aceite pelo CHMP.

Relativamente às interações com a teicoplanina, sabe-se que, devido ao potencial de efeitos adversos aumentados, a teicoplanina deve ser administrada com precaução nos doentes a receberem fármacos nefrotóxicos ou ototóxicos de forma concomitante, como aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina e furosemida. Esta informação foi proposta pelo titular da AIM no RCM harmonizado e foi considerada aceitável pelo CHMP.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

O titular da AIM alinhou o texto de modo a ficar em consonância com o CSP e a Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMA/CHMP/203927/2005 - *CHMP Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation*). O requerente não forneceu dados que demonstrem a inexistência de efeito nos recém-nascidos ou em amamentação. Por conseguinte, procedeu-se à eliminação da frase “Não se prevêem efeitos em recém-nascidos/lactentes em amamentação na medida em que a teicoplanina não é absorvida por via oral”. De acordo com a norma orientadora do

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm Res* 2004; 21: 2064-71.

⁴ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39: 789-96.

CHMP e a norma orientadora relativa ao RCM, o requerente introduziu também informações relacionadas com a fertilidade.

O CHMP considerou aceitável o texto proposto.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP considerou aceitável o texto do CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS (GR/H/PSUR/0001/001).

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Globalmente, os efeitos indesejáveis indicados no CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001 foram incluídos na secção 4.8 do RCM harmonizado proposto, com a utilização dos termos preferenciais (TP) da base de dados MedDRA, e classificados por classes de sistemas de órgãos (CSO).

As frequências de todas as reações adversas indicadas foram calculadas utilizando dados derivados dos resultados dos ensaios clínicos internos utilizados para a apresentação original e estes foram incorporados no CSP durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS número GR/H/PSUR/0001/001, o qual foi aceite pelos Estados-Membros. O CHMP considerou aceitável o RCM harmonizado proposto que reflete as alterações.

O titular da AIM abordou igualmente o efeito da dose de carga mais alta (conforme proposto na secção 4.2) na possível ocorrência das reações adversas medicamentosas. Considerando que esta dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) não está devidamente estabelecida, incluiu-se na secção 4.8 do RCM uma declaração clara de que os doentes devem ser especificamente monitorizados em termos de reações adversas quando se administram dosagens mais altas de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). Adicionalmente, conforme mencionado acima, foi solicitado ao titular da AIM que realizasse um estudo PASS adequado com o propósito de avaliar a segurança desta dosagem mais alta.

Secção 4.9 – Sobredosagem

Não foram identificadas reações específicas novas causadas pela sobredosagem da teicoplanina na população adulta. Na população pediátrica, não foi notificada uma reação adversa na maioria dos casos de sobredosagem por teicoplanina; agitação e vômitos são objeto de confusão devido aos tratamentos concomitantes ou situação clínica. O CHMP considerou aceitável o texto do CSP acordado durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS (número GR/H/PSUR/0001/001).

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O espectro antibacteriano foi atualizado de acordo com a Norma de orientação do CHMP relativa à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (CHMP/EWP/588/95 rev 2 - *CHMP Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*).

Na versão atual dos limites de CIM estabelecidos pelo EUCAST, o limite da resistência para o *Staphylococcus aureus* foi reduzido para >2 mg/ml a fim de se evitar a notificação de isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes mediados por glicopéptidos (GISA), na medida em que as infeções graves por isolados GISA não são tratáveis com doses elevadas de vancomicina ou teicoplanina.

Relativamente a *Enterococcus* spp., o limite de resistência no caso da teicoplanina foi reduzido para >2 mg/ml a fim de se evitar a notificação errónea de isolados com resistência mediada por VanA. Relativamente aos estafilococos coagulase-negativos (CoNS), o limite de resistência é >4 mg/ml.

O espectro microbiológico da teicoplanina cobre estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* suscetível ou resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos, incluindo sobretudo *Streptococcus pyogenes*, estreptococos do grupo *Viridans* e *Enterococcus faecalis*.

Estudos recentes relativos ao tempo de erradicação confirmam que a atividade bactericida *in vitro* da teicoplanina foi testada de forma ótima de acordo com as normas orientadoras do CLSI, com a tolerância definida às 24 horas.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A harmonização da secção farmacocinética no RCM da teicoplanina baseia-se nos dados fornecidos pela primeira vez no pedido de Autorização de Introdução no Mercado inicial e em dados mais recentes recolhidos numa pesquisa da literatura. O formato geral proposto pelo titular da AIM está de acordo com a norma orientadora da UE relativa aos RCM e, por conseguinte, o CHMP considerou-o aceitável. Em conformidade com a supraindicada norma orientadora da UE, foi também incluída a linearidade da farmacocinética bem como uma declaração destinada às populações especiais.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O RCM harmonizado proposto foi atualizado com informações adicionais relativas aos órgãos visados e à toxicidade reprodutiva. Os dados de segurança pré-clínica notificados suportam estas alterações propostas e são fornecidos no relatório de perito relativo à documentação toxicológica e farmacológica. Conforme solicitado pelo CHMP, foram incluídas alterações adicionais no texto da secção relativa à toxicidade reprodutiva.

Folheto Informativo (FI)

De acordo com todas as alterações no RCM, existem diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. No decurso do procedimento de arbitragem, foi realizado e apresentado um teste de legibilidade. Deste modo, o CHMP concordou com o texto final do FI.

Atividades de minimização dos riscos

Estudo de segurança pós-autorização (PASS)

Considerando que os dados de segurança para a dose de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia) são limitados, o CHMP solicitou ao titular da AIM a realização de um estudo de segurança pós-autorização (PASS) com o propósito de avaliar a segurança da dose de carga mais alta de 12 mg/kg bid. Este estudo PASS é imposto como uma condição da Autorização de Introdução no Mercado.

Em consonância com os requisitos da GVP, módulo VIII (Adenda I), o titular da AIM irá apresentar à Agência Europeia de Medicamentos o protocolo do estudo para avaliação. Os protocolos, resumos e relatórios finais dos estudos serão apresentados nos formatos estabelecidos no Anexo III do Regulamento de Execução (UE) N.º 520/2012 da Comissão. O protocolo do estudo será introduzido no registo eletrónico da UE de estudos pós-autorização (Registo PAS da UE) antes do início da recolha dos dados.

O protocolo do estudo deste PASS sem intervenção será apresentado num período de 2 meses a contar da Decisão da Comissão.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O CHMP solicitou ao titular da AIM a apresentação de um PGR num período de 6 meses a contar da Decisão da Comissão para abordar adequadamente os significativos potenciais riscos, especificamente a frequência elevada de nefrotoxicidade e outras reações graves com doses de carga de 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dia). O protocolo PASS deve também ser incluído no PGR.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação das propostas apresentadas pelo titular da AIM bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou a informação harmonizada do medicamento constituída pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM), Rotulagem e Folhetos Informativos, para Targocid e nomes associados.

Foi também adotado um Módulo 3 harmonizado.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Targocid e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que:

- o Comité teve em linha de conta o procedimento de arbitragem realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comité teve em linha de conta as divergências identificadas na Informação do Medicamento para Targocid e nomes associados relativamente às secções das indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, contraindicações e advertências e precauções especiais de utilização, bem como relativamente às restantes secções do RCM;
- o Comité reviu os dados disponíveis apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta do RCM;
- o Comité concordou com a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo propostos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, as Rotulagens e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Targocid e nomes associados (ver Anexo I).

Adicionalmente, o CHMP recomendou condições da Autorização de Introdução no Mercado que estão estabelecidas no Anexo IV.

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto informativo

Nota:

Este texto de RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão aprovada pela decisão da Comissão Europeia.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de referência, irão atualizar as informações do produto, conforme necessário.

Portanto, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 200,000 UI. Após reconstituição, as soluções irão conter 100 mg de teicoplanina em 3.0 mL.

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 200,000 UI. Após reconstituição, as soluções irão conter 200 mg de teicoplanina em 3.0 mL.

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 400,000 UI. Após reconstituição, as soluções irão conter 400 mg de teicoplanina em 3.0 mL.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

Pó para solução injetável ou para perfusão ou solução oral.

Pó para solução injetável / perfusão ou solução oral: massa esponjosa homogénea de cor marfim

Solvente: líquido incolor, límpido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Targosid e nomes associados (ver Anexo I) está indicado 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 infecciosa,
- peritonite associada à diálise peritoneal contínua e ambulatoria (DPCA),
- bacteremia que ocorre em associação com qualquer uma das indicações listadas acima.

O Targosid e nomes associados (ver Anexo I) é também indicado como um tratamento alternativo oral para a infecção por *Clostridium difficile* associada a sintomas de diarreia e colite.

Se for caso disso, 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 de infecção e gravidade da mesma, bem como 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, pelo 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 com função renal normal

Indicações	Dose de carga		Dose de manutenção	
	Regime de dose de carga	Janela de concentração a atingir entre o	Dose de manutenção	Janela de concentração a atingir durante

		dia 3 e 5		a dose de manutenção
- Infecções complicadas da pele e tecidos moles - Pneumonia - Infecções complicadas do trato urinário	400 mg por via intravenosa ou por via intramuscular (isto equivale a aproximadamente 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
-Infecções dos ossos e articulações	800 mg por via intravenosa (isto equivale a aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal) a cada 12h durante 3 a 5 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 infecciosa	800 mg por via intravenosa (isto equivale a aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal) a cada 12h por 3 a 5 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 infecciosa 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 espectro limitado de atividade antibacteriana (Gram positivo). Não é adequada para utilização como agente único para o tratamento de alguns tipos de infecções, 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 da função 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 e 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, quer pela administração de um terço da dose uma vez por dia. A teicoplanina não é removida por hemodiálise.

Doentes em diálise peritoneal contínua e ambulatoria (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 de dose são as mesmas em adultos e crianças acima de 12 anos de idade.

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 uma 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 teicoplanina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade com risco de vida, por vezes fatais, foram notificadas com teicoplanina (por exemplo, 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 contra-indicação para o uso de teicoplanina.

Reações relacionadas com a perfusão

Em casos raros (mesmo com a primeira dose), a 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 perfundida durante um período de 30 minutos.

Reações bolhosas graves

Têm sido notificadas reações cutâneas com risco de vida ou até mesmo fatais, 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 exemplo, erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões 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 infeções, 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 infeções graves em doentes para os quais a atividade antibacteriana padrão é considerada como inadequada.

Regime de dose de carga

Uma vez que os dados de segurança são limitados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para reações adversas quando são administradas doses de teicoplanina de 12 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia. Sob este regime, os valores de creatinina no sangue devem ser monitorizados para além do exame hematológico periódico recomendado.

A teicoplanina não deve ser administrada por via intraventricular.

Trombocitopenia

Trombocitopenia tem sido notificada com teicoplanina. Exames hematológicos periódicos são recomendados durante o tratamento, incluindo a contagem completa de glóbulos sanguíneos.

Nefrotoxicidade

A insuficiência renal tem sido notificada em doentes tratados com teicoplanina (ver secção 4.8). Doentes com insuficiência renal e / ou aqueles que receberam teicoplanina em conjunto ou sequencialmente com outros medicamentos com potencial nefrotóxico conhecido (aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina e cisplatina) devem ser cuidadosamente monitorizados e devem incluir testes auditivos.

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 acúfeno) 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 neurotóxico / ototóxico (aminoglicosídeos, 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.

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 ambulatoria (DPCA).

A teicoplanina deve ser utilizada com precaução quando conjugada ou quando utilizada sequencialmente com outros medicamentos conhecidos por terem potencial nefrotóxico ou ototóxico. Estes incluem aminoglicosídeos, colistina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, furosemida e ácido etacrínico (ver secção 4.4). 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 utilizada durante a gravidez a não ser que seja claramente necessária. 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

O Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 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 $< 1/1.000$) ou 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.

As reações adversas devem ser monitorizadas quando são administradas doses de teicoplanina de 12 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia (ver secção 4.4).

Classes de sistemas de órgãos	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 ($< 1/10,000$)	Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Abcessos		Superinfecção (supercrescimento de microrganismos não susceptíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia trombocitopenia, eosinofilia			Agranulocitose, neutropenia
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática (anafilaxia) (ver secção 4.4)			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, vómitos, náuseas,			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, eritema, prurido		Síndrome do Homem Vermelho (por exemplo rubor na parte		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, dermatite

			superior do corpo) (ver secção 4.4)		esfoliativa, urticaria, (ver secção 4.4)
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina no sangue			Insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor, piroxia				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), creatinina no sangue aumentada (aumento transitório da creatinina sérica)			

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Têm sido notificados casos de administração acidental 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: Glicopeptidos antibacterianos, código ATC: J01X A02

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-lactâmicos. 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 precursores de mureína que estão ligados à teicoplanina.

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

Limites de sensibilidade

Os valores CIM definidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), versão 3.1, 11 de fevereiro de 2013, encontram-se descritos na seguinte tabela:

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

Microrganismo	Sensibilidade	Resistência
a	As CIM dos glicopeptídeos são dependentes do método e devem ser determinadas por microdiluição em caldo (referência ISO 20776). <i>S. aureus</i> com valores de CIM de vancomicina de 2 mg /mL estão no limite de distribuição CIM do tipo selvagem e podem ter uma resposta clínica prejudicada. O ponto crítico de resistência para o <i>S. aureus</i> foi reduzido para 2 mg / mL 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 com valores de CIM acima dos limites de sensibilidade são muito raros ou ainda não foram notificados. A identificação e os testes de suscetibilidade antimicrobiana em qualquer isolado devem ser repetidos, e se os resultados forem confirmados, o isolado tem de ser enviado para um laboratório de referência. Até que haja evidência sobre a resposta clínica para confirmar isolados com CIM acima dos limites de sensibilidade existentes, estes devem ser notificados como resistentes.	
c	IE indica que não há evidência suficiente de que a espécie em questão seja um bom alvo para o tratamento com o medicamento.	
d	Uma CIM com um comentário, mas sem o acompanhamento de uma categorização S, I ou R pode ser notificado.	

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 no espaço e no 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 infeção é questionável.

Espécies geralmente sensíveis
<i>Bactérias aeróbicas Gram-positivas</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^a
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluindo as estirpes resistentes à metilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^a (Streptococci grupo C & G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci</i> do grupo viridans ^{a,b}
<i>Bactérias anaeróbicas Gram-positivas</i>
<i>Clostridium difficile</i> ^a
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^a
Espécies em que a resistência adquirida poderá ser um problema
<i>Bactérias aeróbicas Gram-positivas</i>

<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i>
Bactérias com resistência inerente
Todas as bactérias Gram-negativas Outras bactérias <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

- 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 heterogêneo 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 (C_{max}) 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 3-5 administrações, os valores da C_{max} variam de 60 a 70 mg / L e a C_{min} 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 C_{max} e C_{min} são estimados em cerca de 100 mg / L e 20 mg / L, respetivamente.

Após uma dose de manutenção de 6 mg / kg, administrada uma vez por dia, os valores de C_{max} e C_{min} são de aproximadamente 70 mg / L e 15 mg / L, respetivamente. 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 87,6-90,8%, 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 0,7-1,4 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 100-170 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 teicoplanina não é modificada a não ser em casos de comprometimento 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 o potencial de ototoxicidade no porco da Guiné indicam que é possível existir um ligeiro comprometimento da função 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 embrionário, 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

Pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

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 pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do pó (embalagem fechada):

3 anos

Prazo de validade da solução reconstituída:

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída, preparada como recomendado, demonstraram uma validade de 24 horas à temperatura de 2°C - 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, demonstraram 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 entre 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 (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. [Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem primária:

O medicamento liofilizado é embalado em:

Frasco para injetáveis tipo I...

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

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 22 mL para 400 mg, com tampa de borracha bromobutílica com rolha de plástico do tipo *flip-off* selada a alumínio verde.

A água para preparações injetáveis é embalada em ampolas de vidro tipo I, incolor.

Tamanho das embalagens:

Para o Targosid, pó e solvente para solução injetável / perfusão ou solução oral

- 1 frasco para injectáveis de pó com uma ampola de solvente
- 5x1 frascos para injectáveis de pó com 5x1 ampolas de solvente
- 10x1 frascos para injectáveis de pó com 10x1 ampolas de solvente
- 25x1 frascos para injectáveis de pó com 25x1 ampolas de solvente

Para o Targosid, pó para solução injetável / perfusão ou solução oral- 1 frasco para injectáveis de pó

- 5x1 frascos para injectáveis de pó
- 10x1 frascos para injectáveis de pó
- 25x1 frascos para injectáveis de pó

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para utilização única.

Preparação da solução reconstituída:

- Injetar lentamente todo o conteúdo do solvente fornecido no frasco para injetáveis contendo o pó.

- Rolar suavemente o frasco para injetáveis entre as mãos até que o pó esteja completamente dissolvido. Se a solução se tornar espumosa, deve deixá-la em repouso durante cerca de 15 minutos. Apenas soluções límpidas e amareladas devem ser utilizadas.

As soluções de reconstituição vão conter 100 mg de teicoplanina em 1,5 mL, 200 mg em 3,0 mL e 400 mg em 3.0 mL.

Conteúdo nominal de teicoplanina no frasco para injetáveis	200 mg	400 mg
Volume de pó no frasco para injetáveis	10 mL	22 mL
Volume extraível da ampola de solvente para reconstituição	3,14 mL	3,14 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:

O Targosid pode ser administrado 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

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM PARA 100 mg, 200 mg e 400 mg / pó e solvente para solução injetável/ perfusão ou solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó e solvente para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó e solvente para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg pó e solvente para solução injetável/ perfusão ou solução oral

[A ser completado nacionalmente]

Teicoplanina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 100,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 100 mg de teicoplanina em 1.5 mL.

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 200,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 200 mg de teicoplanina em 3 mL.

Cada frasco de liofilizado contém 400 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 400,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 400 mg de teicoplanina em 3 mL.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó para solução injetável/perfusão ou solução oral também contém: cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Solvente: água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

1 frasco para injetáveis de pó e 1 ampola de solvente

5 frascos para injetáveis de pó e 5 ampolas de solvente

10 frascos para injetáveis de pó e 10 ampolas de solvente

25 frascos para injetáveis de pó e 25 ampolas de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular, intravenosa ou via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Val.
Leia o folheto informativo para saber o prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem para 100 mg, 200 mg e 400 mg /pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

[A ser completado nacionalmente]

Teicoplanina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 100,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 100 mg de teicoplanina em 1.5 mL.

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 200,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 200 mg de teicoplanina em 3 mL.

Cada frasco de liofilizado contém 400 mg de teicoplanina, equivalente a não menos de 400,000 UI. Após reconstituição, a solução vai conter 400 mg de teicoplanina em 3 mL.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó para solução injetável/perfusão ou solução oral também contém: cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

1 frasco para injetáveis de pó

5 frascos para injetáveis de pó

10 frascos para injetáveis de pó

25 frascos para injetáveis de pó

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular, intravenosa ou via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Val.

Leia o folheto informativo para saber o prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis com o pó

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 400 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Teicoplanina

Via intramuscular, intravenosa ou oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

Val.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

200 mg

400 mg

6. Outras

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da ampola de solvente

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para o Targosid e nomes associados
Água para preparações injetáveis

IM, IV ou vial oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

Val.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1.5 mL

3 mL

3 mL

6. Outras

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (Ver Anexo I) 400 mg pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Targosid e nomes associados (Ver Anexo I) 400 mg pó para solução injetável/ perfusão ou solução oral

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Teicoplanina

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é Targosid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Targosid
3. Como utilizar Targosid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Targosid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Targosid e para que é utilizado

O Targosid é um antibiótico que contém um princípio ativo chamado "teicoplanina". Atua de forma a provocar a morte das bactérias que causam infeções no seu corpo.

O Targosid é usado em adultos e crianças (incluindo recém-nascidos) para o tratamento de infeções bacterianas:

- da pele e tecidos moles
- dos ossos e articulações
- dos pulmões
- do trato urinário
- do coração - por vezes chamada de "endocardite"
- da parede abdominal - peritonite
- do sangue, quando causada por qualquer uma das condições acima referidas

O Targosid pode ser utilizado para tratar algumas infeções causadas por bactérias "*Clostridium difficile*" no intestino. Para tal, a solução é administrada pela boca.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Targosid

Não utilize Targosid:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à teicoplanina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Targosid se:

- for alérgico a um antibiótico chamado vancomicina
- tem rubor na parte superior do seu corpo (síndrome do homem vermelho)
- tem uma diminuição na contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- tem problemas de rins
- está a tomar outros medicamentos que possam causar problemas de audição e / ou problemas nos rins. Pode realizar testes regulares para verificar se o seu sangue, os rins e / ou fígado estão a funcionar corretamente (ver "Outros medicamentos e Targosid").

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Targosid.

Testes

Durante o tratamento pode ter de realizar testes para verificar os seus rins e/ou a sua audição. Tal é mais provável de acontecer se:

- o seu tratamento for prolongado
- tiver perturbações renais
- estiver a tomar outros medicamentos que possam afetar o seu sistema nervoso, rins ou a audição.

Em pessoas nas quais é administrado Targosid por um longo período de tempo, as bactérias que não são afetadas pelo antibiótico podem crescer mais do que o normal - o seu médico irá verificar essa situação.

Outros medicamentos e Targosid

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal deve-se ao facto do Targosid poder afetar a forma como os outros medicamentos atuam. Por outro lado, alguns medicamentos podem afetar a forma como o Targosid atua.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- aminoglicosídeos uma vez que estes não podem ser misturados com o Targosid na mesma injeção. Estes também podem causar problemas auditivos e / ou problemas renais
- anfotericina B - um medicamento que trata infecções fúngicas, que pode causar problemas de audição e / ou problemas renais
- ciclosporina - um medicamento que afeta o sistema imunológico, que pode causar problemas de audição e / ou problemas renais
- cisplatina - um medicamento que trata tumores malignos, que pode causar problemas auditivos e / ou problemas renais
- comprimidos diuréticos (como a furosemida) - que podem causar problemas de audição e / ou problemas renais.

Se alguma das situações acima se aplica a si, (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Targosid.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento. Eles decidirão se lhe deverá ser administrado ou não este medicamento enquanto estiver grávida. Pode existir um potencial risco de problemas no ouvido interno e problemas renais.

Informe o seu médico se estiver a amamentar, antes de lhe ser administrado este medicamento. Ele vai decidir se pode ou não continuar a amamentar, enquanto lhe é administrado Targosid. Estudos de reprodução em animais não demonstraram evidência de problemas de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir dores de cabeça ou tonturas enquanto estiver a ser tratado com Targosid. Se tal acontecer, não deve conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

Targosid contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Targosid

A dose recomendada é

Adultos e crianças (de 12 anos ou mais) sem problemas renais

Infeções da pele e tecidos moles, infeções pulmonares e do trato urinário

- Dose inicial (para as primeiras três doses): 400 mg (o que equivale a 6 mg por cada quilograma de peso corporal), administrados uma vez a cada 12 horas, por injeção numa veia ou músculo
- Dose de manutenção: 400 mg (o que equivale a 6 mg por cada quilograma de peso corporal), administrados uma vez ao dia, por injeção numa veia ou músculo

Infeções ósseas e articulares e infeções cardíacas

- Dose inicial (para as primeiras três a cinco doses): 800 mg (o que equivale a 12 mg por cada quilograma de peso corporal), administrados uma vez a cada 12 horas, por injeção numa veia ou músculo
- Dose de manutenção: 800 mg (o que equivale a 12 mg para cada quilograma de peso corporal), administrados uma vez por dia, por injeção numa veia ou músculo

Infeção provocada por bactérias "*Clostridium difficile*"

A dose recomendada é de 100 a 200 mg pela boca, duas vezes por dia durante 7 a 14 dias.

Adultos e doentes idosos com problemas renais

Se tem problemas nos rins, a sua dose geralmente precisa de ser reduzida após o quarto dia de tratamento:

- Para as pessoas com problemas renais ligeiros a moderados - a dose de manutenção será administrada a cada dois dias, ou metade da dose de manutenção será administrada uma vez por dia.
- Para as pessoas com problemas renais graves ou em hemodiálise - a dose de manutenção será administrada a cada três dias, ou um terço da dose de manutenção será administrada uma vez por dia.

Peritonite em doentes em diálise peritoneal

A dose inicial é de 6 mg por cada quilograma de peso corporal, administrada numa única injeção numa veia, seguida por:

- primeira semana: 20 mg / L em cada saco de diálise
- segunda semana: 20 mg / L em todos os outros sacos de diálise
- terceira semana: 20 mg / L no saco de diálise noturno.

Bebés (desde o nascimento até à idade de 2 meses)

- Dose inicial (no primeiro dia): 16 mg por cada quilograma de peso corporal, como uma perfusão gota a gota através de uma veia.
- Dose de manutenção: 8 mg por cada quilograma de peso corporal, administrados uma vez por dia, como uma perfusão gota a gota através de uma veia.

Crianças (a partir dos 2 meses até 12 anos)

- Dose inicial (para as primeiras três doses): 10 mg por cada quilograma de peso corporal, administrados a cada 12 horas, por injeção numa veia.
- Dose de manutenção: 6 a 10 mg por cada quilograma de peso corporal, administrados uma vez ao dia, por injeção numa veia.

Como é administrado Targosid

O medicamento será normalmente administrado por um médico ou enfermeiro.

- Será administrado por injeção numa veia (via intravenosa) ou no músculo (via intramuscular).
- Também pode ser administrado com uma perfusão gota a gota numa veia.

Apenas a perfusão deve ser administrada em bebés desde o nascimento até à idade de 2 meses.

Para tratar certas infeções, a solução pode ser tomada pela boca (via oral).

Se lhe for administrado mais Targosid do que deveria

É pouco provável que o seu médico ou enfermeiro lhe administrem demasiado medicamento. No entanto, se achar que lhe tem sido administrado Targosid em excesso ou se sente agitado, fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Caso se tenha esquecido de receber Targosid

O seu médico ou enfermeiro terão instruções sobre quando lhe será administrado o Targosid. É improvável que eles não lhe administrem o medicamento como prescrito. No entanto, se estiver preocupado, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Se parar de receber Targosid

Não pare de receber este medicamento sem falar previamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Interrompa o tratamento e informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, se notar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reação alérgica súbita com risco de vida - os sinais podem incluir: dificuldade em respirar ou pieira, inchaço, erupção na pele, comichão, febre, calafrios

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- rubor na parte superior do corpo

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais - estes podem ser sinais de algo chamado "necrólise epidérmica tóxica" ou "síndrome de Stevens-Johnson"

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, se notar algum dos efeitos secundários acima mencionados.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, se notar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves - pode necessitar de tratamento médico urgente:

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- inchaço e formação de coágulos na veia
- dificuldade em respirar ou pieira (broncospasmo)
- obtenção de mais infeções do que o habitual - podem ser sinais de uma diminuição na sua contagem de glóbulos

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- falta de glóbulos brancos - os sinais podem incluir: febre, arrepios graves, dor de garganta ou úlceras na boca (agranulocitose)
- problemas renais ou alterações na forma como os seus rins funcionam - observado em testes
- ataques epiléticos

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, se notar algum dos efeitos secundários acima mencionados.

Outros efeitos secundários

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver qualquer um dos seguintes efeitos:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- erupção na pele, eritema, prurido
- dor
- febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- diminuição na contagem de plaquetas
- aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas
- aumento dos níveis de creatinina no sangue (monitorização do seu rim)
- perda de audição, zumbido nos ouvidos ou um sentimento de que está, ou as coisas em seu redor estão, a mover-se
- sentir-se ou estar enjoado (vômitos), diarreia
- tonturas ou dor de cabeça

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- infecção (abcesso)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- problemas onde a injeção foi administrada - como vermelhidão da pele, dor ou inchaço

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

5. Como conservar Targosid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após "VAL.". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Informações sobre a conservação e o tempo de utilização do Targosid, após ter sido reconstituído e estar pronto para ser administrado, estão descritas nas «Informações práticas para os profissionais de saúde sobre a preparação e manuseamento de Targosid».

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Para Targosid, pó e solvente para solução injetável/perfusão ou solução oral

Qual a composição de Targosid

- A substância ativa é a teicoplanina. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg, 200 mg ou 400 mg de teicoplanina.

- Os outros componentes são o cloreto de sódio e o hidróxido de sódio no pó; e água para preparações injetáveis no solvente.

Qual o aspeto de Targosid e conteúdo da embalagem

Targosid é um pó e solvente para solução injetável / perfusão ou solução oral. O pó é uma massa esponjosa homogénea de cor marfim. O solvente é uma solução límpida e incolor.

O pó é embalado:

- num frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 8 mL para 100 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo *flip-off* selada a alumínio vermelho.
- num 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.
- num frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 22 mL para 400 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo *flip-off* selada a alumínio verde.

O solvente é embalado numa ampola de vidro tipo I, incolor.

Tamanho da embalagem:

- 1 frasco para injetáveis de pó com uma ampola de solvente
- 5x1 frascos para injetáveis de pó com 5x1 ampolas de solvente
- 10x1 frascos para injetáveis de pó com 10x1 ampolas de solvente
- 25x1 frascos para injetáveis de pó com 25x1 ampolas de solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para Targosid, pó para solução injetável/perfusão ou solução oral

Qual a composição de Targosid

- A substância ativa é a teicoplanina. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg, 200 mg ou 400 mg de teicoplanina.

- Os outros componentes são o cloreto de sódio e o hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Targosid e conteúdo da embalagem

Targosid é um pó para solução injetável / perfusão ou solução oral. O pó é uma massa esponjosa homogénea de cor marfim.

O pó é embalado:

- num frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 8 mL para 100 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo *flip-off* selada a alumínio vermelho.
- num 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.
- num frasco para injetáveis de vidro tipo I, incolor, de volume útil de 22 mL para 400 mg, fechado com tampa de borracha bromobutílica e rolha de plástico do tipo *flip-off* selada a alumínio verde.

Tamanho da embalagem:

- 1 frasco para injetáveis de pó
- 5x1 frascos para injetáveis de pó
- 10x1 frascos para injetáveis de pó

- 25x1 frascos para injetáveis de pó
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Fabricante
[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do EEE com as seguintes denominações:

Áustria, Bélgica, Bulgária, República Checa, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Suécia, Reino Unido: Targocid
Itália, Portugal: Targosid

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}
[A ser completado nacionalmente]

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informações práticas para os profissionais de saúde sobre a preparação e manuseamento de Targosid.

Este medicamento é apenas para utilização única.

Modo de administração

A solução reconstituída pode ser injetada diretamente ou em alternativa após diluição.
A injeção será administrada quer na forma de bólus durante 3 a 5 minutos ou como uma perfusão de 30 minutos.

Apenas a perfusão deve ser administrada em bebés desde o nascimento até à idade de 2 meses.
A solução reconstituída também pode ser administrada por via oral.

Preparação da solução reconstituída

- Injetar lentamente todo o conteúdo do solvente fornecido no frasco para injetáveis contendo o pó.
- Rolar suavemente o frasco para injetáveis entre as mãos até que o pó esteja completamente dissolvido. Se a solução se tornar espumosa, deve deixá-la em repouso durante cerca de 15 minutos.

As soluções reconstituídas irão conter 100 mg de teicoplanina em 1,5 mL, 200 mg em 3,0 mL e 400 mg em 3,0 mL.

Apenas as soluções lípidas e amareladas devem ser utilizadas.

A solução final é isotónica com o plasma e tem um pH de 7,2-7,8.

Conteúdo nominal de teicoplanina no frasco para injetáveis	200 mg	400 mg
Volume do pó no frasco para injetáveis	10 mL	22 mL
Volume extraível da ampola de solvente para reconstituição	3.14 mL	3.14 mL
Volume que contém a dose nominal de teicoplanina (extraída através de uma seringa de 5 mL e agulha 23 G)	3.0 mL	3.0 mL

Conteúdo nominal de teicoplanina no frasco para injetáveis	100 mg	200 mg	400 mg
Volume do pó no frasco para injetáveis	8 mL	10 mL	22 mL
Volume extraível da ampola de solvente para reconstituição	1.7 mL	3.14 mL	3.14 mL
Volume que contém a dose nominal de teicoplanina (extraída através de uma seringa de 5 mL e agulha 23 G)	1.5 mL	3.0 mL	3.0 mL

Preparação da solução diluída antes da perfusão

Targosid pode ser administrado 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%.

Prazo de validade da solução reconstituída

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída, preparada como recomendado, foi demonstrada durante 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 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, foi demonstrada durante 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 entre 2 a 8 ° C, a menos que a reconstituição / diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e

validadas.

Eliminação

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

Anexo IV

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

Estudo de segurança pós-autorização (PASS)

O titular da AIM irá realizar um estudo de segurança pós-autorização (PASS) sem intervenção destinado a avaliar a segurança do Targocid em adultos com infeções gram-positivas que são expostos a uma dose de carga mais alta de 12 mg/kg duas vezes por dia (24 mg/kg/dia).

Os protocolos, resumos e relatórios finais dos estudos serão apresentados no formato estabelecido no Anexo III do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão.

O protocolo deste PASS sem intervenção será apresentado num período de 2 meses a contar da Decisão da Comissão.

O protocolo do estudo será introduzido no registo eletrónico da UE de estudos pós-autorização (Registo PAS da UE) antes do início da recolha dos dados.

Plano de Gestão do Risco

O titular da AIM irá apresentar um PGR num período de 6 meses a contar da Decisão da Comissão.