

Koplan

(teicoplanina)

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

**Pó liófilo para solução injetável +
solução diluente**

200mg

400mg

Koplan

teicoplanina



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Koplan

Nome genérico: teicoplanina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo para solução injetável + solução diluente

Koplan 200mg

Cartucho com 1 frasco-ampola + diluente ampola plástica com 3mL.

Koplan 400mg

Cartucho com 1 frasco-ampola + diluente ampola plástica com 3mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Koplan 200mg

Cada frasco-ampola contém 200mg de teicoplanina.

Koplan 400mg

Cada frasco-ampola contém 400mg de teicoplanina.

Excipiente: cloreto de sódio.

Cada ampola de diluente contém 3mL de água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Koplan (teicoplanina) está indicado no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas sensíveis, incluindo aquelas resistentes a outros antibióticos tais como meticilina e as cefalosporinas: endocardite, septicemia, infecções osteoarticulares, infecções do trato respiratório inferior, infecções de pele e tecidos moles, infecções urinárias e peritonite associada à diálise peritoneal crônica ambulatorial.

Também está indicado no tratamento de infecções em pacientes alérgicos às penicilinas ou cefalosporinas.

Pode ser usado por via oral no tratamento de diarreia associada ao uso de antibiótico, incluindo colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.

Pode ser utilizado para profilaxia em pacientes nos quais a infecção por micro-organismos gram-positivos pode ser perigosa (por exemplo, em pacientes que necessitam de cirurgia dental ou ortopédica).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi demonstrado que a teicoplanina é eficaz no tratamento da endocardite causada por organismos gram-positivos. (Davey & Williams, 1991; Presterl et al, 1993; Martino et al, 1989; Leport et al, 1989; Venditti et al, 1992).

A teicoplanina foi tão eficaz quanto outros agentes no tratamento de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD). A taxa de recidiva no grupo que recebeu teicoplanina foi baixa. Cento e dezenove pacientes foram randomizados para receber ácido fusídico, metronidazol, teicoplanina ou vancomicina para o tratamento de CDAD. A dose de teicoplanina foi de 400mg, duas vezes ao dia, por 10 dias. A taxa de cura foi de 96% para teicoplanina, 93% para o ácido fusídico, 94% para o metronidazol e 94% para a vancomicina. A porcentagem de pacientes em recidiva foi de 7% com teicoplanina, 28% com ácido fusídico, 16% com metronidazol e 16% com vancomicina (Wenisch et al, 1996).

Houve uma redução no número de infecções no local de inserção e de septicemia gram-positiva relacionada a cateteres com a terapia com teicoplanina em comparação a terapia sem teicoplanina em um estudo randomizado com 88 pacientes com cateteres *Hickman*. Teicoplanina como profilaxia pode ser utilizada rotineiramente em pacientes que requeiram inserção de cateteres *Hickman* para reduzir a incidência de sepse relacionada a cateteres, especialmente durante o período de neutropenia após quimioterapia (Lim et al, 1991).

A teicoplanina fornece uma alternativa à vancomicina em infecções de cateter em pacientes com malignidades hematológicas. A vancomicina foi comparada com a teicoplanina, e a taxa de resposta foi de 80% e 69%, respectivamente (Smith et al, 1989).

Em um estudo clínico aberto, a teicoplanina foi eficaz no tratamento de 18 pacientes com infecções gram-positivas (Walsh et al, 1988). Os pacientes receberam uma dose de ataque via intravenosa (IV) de 400mg, e doses (IV) ou intramuscular (IM) de 200mg ($n = 13$) e 400mg ($n = 5$) uma vez por dia como terapia de manutenção, por uma média de 17 dias. Os pacientes apresentavam as seguintes condições: osteomielite, infecções relacionadas à prótese, endocardite, infecções da pele e do tecido conjuntivo e infecção do trato urinário. Onze dos 18 (61%) pacientes foram curados clinicamente. Foi relatada uma taxa de cura de 83% para os pacientes que apresentavam *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Os 4 pacientes que apresentavam infecções relacionadas à prótese nos ossos e articulações necessitaram de remoção das próteses antes que ocorresse qualquer melhora clínica. Os efeitos adversos foram limitados a 2 pacientes, que desenvolveram exames anormais da função hepática (elevação da aspartato aminotransferase, bilirrubina e ureia), que foram associados à icterícia em 1 paciente. A faixa das concentrações séricas de vale da teicoplanina estava entre 2,3 e 17,7mcg/mL, com uma elevação média de 2,9mcg/mL na dose de 400mg. Foi demonstrado que a teicoplanina é segura e eficaz no tratamento de infecções gram-positivas.

Foi relatado que doses iniciais de 400mg de teicoplanina, via IV, seguidas por 200mg via IV, uma vez ao dia, durante 5 a 7 dias, foram eficazes no tratamento de infecções gram-positivas graves (primariamente septicemia) em 15 dos 17 pacientes (Davies et al, 1989). O organismo principal isolado foi o *Staphylococcus epidermidis* (15 pacientes), que havia sido resistente a terapia de combinação com antibióticos aminoglicosídeos e beta-lactâmicos. Em um estudo multicêntrico, a teicoplanina foi segura e eficaz em 29 pacientes com várias infecções bacterianas gram-positivas (Lang et al, 1990).

A teicoplanina aparenta ser mais segura que a vancomicina, e não apresenta eventos adversos relacionados à dose quando dosada entre 3 a 10mg/Kg (Davey & Williams, 1991).

Foi descoberto que a teicoplanina é muito eficaz e bem tolerada no tratamento de infecções gram-positivas em pacientes pediátricos. As doses variaram entre 3 e 6mg/Kg (Bassetti & Cruciani, 1990).

Em neonatos, tem sido relatada uma baixa incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento com teicoplanina. O fármaco é bem tolerado em recém-nascidos com insuficiência renal aguda (Yalaz et al, 2004). A dose recomendada em neonatos é de 16mg/kg no primeiro dia (dose de ataque), seguido de 8mg/kg, 1 vez ao dia (Yalaz et al, 2004; Martindale, 2013).

A adição da teicoplanina a ceftazidima como terapia empírica de infecções gram-positivas em pacientes com neutropenia febril foi eficaz. Dezenas de pacientes com neutropenia febril foram tratados com teicoplanina mais ceftazidima (Verhagen & De Pauw, 1987). Este estudo clínico aberto utilizou pacientes que haviam falhado na terapia com ceftazidima nas 48 ou 72 horas anteriores. A teicoplanina foi administrada via intravenosa como uma dose de ataque de 400mg, seguida por 200mg, uma vez ao dia. Os pacientes continuaram com ceftazidima 2g via IV, a cada 8 horas, e ou cetoconazol oral 200mg, uma vez ao dia, ou anfotericina 400mg a cada 6 horas para prevenção de colonização fungica. A cura clínica com a terapia de combinação foi alcançada em 69% ($n = 11$) dos pacientes. A cura bacteriológica foi confirmada em 91% (10 de 11) das infecções. Entre as bactérias tratadas com sucesso, encontravam-se infecções por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (duas cepas resistentes a meticilina) e *Streptococcus faecalis*. Quatro pacientes desenvolveram elevação das enzimas hepáticas; entretanto, a teicoplanina foi considerada responsável em somente 1 caso.

Pode haver vantagem na inclusão de teicoplanina no tratamento empírico inicial do regime de antibióticos para pacientes de câncer com neutropenia febril. A teicoplanina foi avaliada como terapia empírica em pacientes com neutropenia febril com malignidades hematológicas (Menichetti et al, 1994). Uma taxa de resposta de 88% foi obtida em um contexto de alta prevalência de infecções gram-positivas causadas por cepas com alta resistência a aminoglicosídeos e antibióticos betalactâmicos.

Foi demonstrado que a teicoplanina é eficaz em combinação com aminoglicosídeos e beta-lactâmicos no tratamento de sepse grave em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Teicoplanina 400mg, via IV, uma vez ao dia, com netilmicina 400mg via IV, uma vez ao dia, e ceftazidima 2g IV, 3 vezes ao dia, foram instituídos em 11 pacientes. Todos os 11 pacientes apresentaram resposta, e 10 apresentaram cura clínica. A teicoplanina é um agente potencialmente eficaz e bem tolerado em pacientes com transplante de medula óssea com infecções que não respondem a aminoglicosídeos e betalactâmicos (Lang et al, 1990).

Foi demonstrado que a teicoplanina é eficaz em 3 estudos com pacientes com granulocitopenia febril. No primeiro estudo, 67% dos 65 episódios de granulocitopenia febril apresentaram resposta quando teicoplanina foi adicionada à terapia empírica. No segundo estudo, com 120 pacientes, 63% responderam a ceftazidima e a teicoplanina, em comparação a 49% com ceftazidima isolada. No terceiro estudo, de 125 casos de bactériemias gram-positivas no cateter de *Hickman*, 72% a 90% responderam, dependendo do organismo (De Pauw et al, 1990).

Teicoplanina e ciprofloxacino foram eficazes em pacientes com neutropenia febril. Teicoplanina mais ciprofloxacino foram comparados com gentamicina mais piperacilina. Dos pacientes que receberam teicoplanina mais ciprofloxacino, 78% apresentaram uma resposta favorável, comparados com 49% que receberam gentamicina e piperacilina. A teicoplanina com ciprofloxacino é pelo menos tão eficaz quanto à gentamicina mais piperacilina no tratamento empírico de pacientes com neutropenia febril, e pode ser mais eficaz em situações onde há prevalência de organismos gram-positivos (Kelsey, 1992).

A teicoplanina com aminoglicosídeo ou quinolona aparenta ser uma abordagem adequada na terapia empírica para febre neutropênica, e pode prevenir infecção no cateter em pacientes com câncer (Studena et al, 1994).

Em um estudo não-controlado, a teicoplanina foi eficaz no tratamento de infecções por MRSA (estafilococos resistentes a meticilina) envolvendo a pele ou osteomielite. Os pacientes eram excluídos caso tivessem neutropenia. Vinte e seis pacientes receberam 200 ou 400mg de teicoplanina IM ou IV a cada 24 horas. A taxa de cura clínica foi de 84,6%. A cura bacteriológica foi obtida em 73% dos pacientes (Pachon et al, 1996a).

Em um estudo aberto, a combinação de teicoplanina e rifampicina mostrou ser um tratamento eficaz e bem-tolerado para infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* (Yzerman et al, 1998). Ambos os antibióticos foram administrados via IV, a teicoplanina em duas doses em *bolus* de 400mg nas primeiras 24 horas e a partir daí, 400mg uma vez ao dia, e rifampicina em duas doses únicas de 600mg uma vez ao dia, com duração dependente da gravidade da infecção. Dos 15 pacientes avaliáveis, 13 (86,7%) foram curados clinicamente e 2 (um dos quais foi a óbito devido a causas naturais não relacionadas ao tratamento e um que desenvolveu resistência a rifampicina) não apresentaram melhora. *S aureus* foi eliminado, e não recorreu em pacientes com cura clínica.

Foram apresentados os resultados dos estudos que trataram infecções causadas por estafilococos e outras bactérias gram-positivas com teicoplanina; 39 de 64 (61%) dos pacientes se curaram, 16 de 64 (25%) apresentaram melhora e 9 de 64 (14%) não tiveram sucesso com a terapia (Pauluzzi et al, 1987a). A teicoplanina é um antibiótico eficaz e bem tolerado para infecções causadas por bactérias gram-positivas, e é eficaz contra estafilococos resistentes a meticilina.

A teicoplanina é segura e eficaz no tratamento de infecções ósseas e das articulações causadas por patógenos suscetíveis, em combinação com outras medidas terapêuticas discutiram teicoplanina na terapia de infecções ósseas e articulação. A taxa geral de sucesso clínico foi de 88% em 60 pacientes (Eitel et al, 1992).

A terapia com teicoplanina em 35 pacientes com infecções ósseas ou nas articulações resultou em resolução total em 78% dos pacientes. Os pacientes que não responderam a teicoplanina 4mg/Kg/dia tiveram suas doses elevadas para 15mg/Kg/dia ou mais. Os pacientes toleraram altos níveis de vale e de pico de teicoplanina. Febre devido ao medicamento e erupção cutânea se desenvolveram em 5 de 18 pacientes que receberam teicoplanina 12mg/Kg/dia ou mais (Greenberg, 1990).

Descobriu-se que a teicoplanina é eficaz no tratamento de infecções por organismos gram-positivos nos ossos e articulações (Weinberg, 1993). A eficácia e a segurança da teicoplanina foram avaliadas no tratamento de 66 pacientes com osteomielite aguda ou crônica e artrite séptica. Os pacientes receberam uma dose de ataque de 12mg/Kg/dia a cada 12 horas por 3 doses, seguido por 12mg/Kg/dia. Trinta e nove de 45, ou 87%, tiveram uma resposta clínica favorável, e 6 de 45, ou 13%, apresentaram falha ou sofreram recidiva.

A teicoplanina foi eficaz no tratamento de 62 pacientes avaliáveis com infecções na pele e no tecido conjuntivo. A dose inicial normal utilizada para a teicoplanina foi de 400 ou 800mg seguidos por 200 a 400mg diariamente, por via IV ou IM. Alguns pacientes receberam outras doses não especificadas. Nos 30 dias anteriores ao estudo, 25 pacientes haviam recebido antibióticos, primariamente penicilinas ou cefalosporinas, seguido por quinolonas e antibióticos macrólidos. A falha terapêutica foi o motivo mais comum para descontinuação do tratamento, ocorrendo em dois terços dos casos. A teicoplanina foi o único agente terapêutico isolado em 54 de 64 pacientes. Cinco pacientes também receberam aminoglicosídeos, e 3 e 2 pacientes também receberam penicilinas e cefalosporinas, respectivamente. A eliminação da infecção bacteriana ocorreu em 27 de 35 (77%) casos de infecção por *S. aureus*, em 5 de 5 (100%) casos de *Staphylococcus coagulase-negativo*, e em 5 de 7 (71%) casos de *Streptococcus* (Lang et al, 1991).

A terapia com teicoplanina curou ou causou melhora em 93% dos pacientes com infecções ósseas ou no tecido conjuntivo. A eficácia foi avaliada em 30 pacientes. A cura bacteriológica ocorreu em 25 pacientes (83,3%) (Marone et al, 1990).

A teicoplanina, administrada uma vez ao dia, aparenta ser segura e conveniente para infecções da pele e do tecido conjuntivo (Edelstein et al, 1991). Em especial, a teicoplanina aparentemente é adequada para terapia parenteral ambulatorial.

A teicoplanina, administrada uma vez ao dia, aparenta ser uma terapia segura e eficaz para infecções da pele e do tecido conjuntivo causadas por bactérias gram-positivas (Chirurgi et al, 1994).

Um estudo clínico preliminar indicou que a teicoplanina pode ser eficaz no tratamento de peritonite gram-positiva quando adicionada no fluido de diálise (Neville et al, 1987). Onze pacientes com insuficiência renal crônica que receberam diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) apresentaram peritonite gram-positiva. Foi administrada aos pacientes teicoplanina 400mg via IV como dose única, de forma aberta, seguida por 20mg/L de fluidos de diálise durante cada procedimento de diálise. Dez (91%) dos pacientes alcançaram a cura clínica. A única falha ocorreu em um paciente com peritonite recorrente por *Staphylococcus aureus*. O paciente recebeu 2 tratamentos com terapia com teicoplanina, e subsequentemente, falhou com terapia com vancomicina. A teicoplanina foi bem tolerada, sem nenhuma evidência de ototoxicidade ou redução da função renal residual. Os 10 pacientes que apresentaram cura clínica foram acompanhados por entre 4 semanas e 11 meses, e permaneceram bem. A teicoplanina foi bem-sucedida ao erradicar os organismos gram-positivos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas e espectro antimicrobiano

O princípio ativo de Koplan é a teicoplanina, um antibiótico do grupo dos glicopeptídios que mostrou ação bactericida *in vitro* contra bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. A teicoplanina inibe o crescimento de organismos suscetíveis, agindo na biossíntese da parede celular em local diferente do afetado pelos beta-lactâmicos. Koplan (teicoplanina) é ativo contra estafilococos (incluindo os resistentes a meticilina e outros antibióticos betalactâmicos), estreptococos, enterococos, *Listeria monocitogenes*, micrococos, corinebactéria do grupo J/K e anaeróbios gram-positivos incluindo *Clostridium difficile* e peptococos.

Foi demonstrada sinergia bactericida *in vitro* com teicoplanina quando combinada com aminoglicosídeos contra *Staphylococcus aureus*; a sinergia contra estes organismos também foi demonstrada com imipenem. A combinação *in vitro* de teicoplanina e rifampicina demonstrou efeitos aditivos e sinérgicos contra *Staphylococcus aureus*.

Também foi observada sinergia *in vitro* com ciprofloxacino contra *Staphylococcus epidermidis*.

A resistência *in vitro* à teicoplanina não pode ser obtida em um único passo e só se produz após passagens múltiplas.

Há relatos de elevadas CIMs (concentração inibitória mínima) para teicoplanina em diversas cepas de *Staphylococcus haemolyticus*.

A teicoplanina não apresenta resistência cruzada com outras classes de antibióticos.

Foi observada resistência cruzada entre teicoplanina e o glicopeptídeo vancomicina em enterococos.

A teicoplanina é captada pelos leucócitos e macrófagos, mantendo sua atividade anti-estafilocócica dentro destas células.

Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade de uma única injeção intramuscular de 3 a 6mg/kg é de mais de 90%. A teicoplanina é pouco absorvida pelo trato gastrintestinal normal apóis administração oral; 40% da dose oral é encontrada nas fezes como fármaco ativo.

Após a administração intravenosa de 3 a 6mg/kg, a concentração plasmática declina com meia-vida terminal de eliminação de 150 horas com depuração plasmática de 11,9 a 14,7mL/h/kg, o que permite uma única administração diária.

Após administração IV de 6mg/kg nas horas 0, 12, 24 e a cada 24h como infusão por 30 minutos, uma concentração sérica mínima de 10mg/L seria alcançada pelo quarto dia. Concentrações séricas máxima e mínima no estado de equilíbrio de aproximadamente 64mg/L e 19mg/L, respectivamente, seriam atingidas pelo 28ºdia.

A teicoplanina difunde-se rapidamente na pele, tecido subcutâneo, miocárdio, pulmão, líquido pleural, osso, líquido sinovial, líquido de vesícula cutânea e lentamente, no líquido cefalorraquidiano.

A teicoplanina apresenta ligação às proteínas plasmáticas de 90 a 95%, sendo a ligação de fraca afinidade.

A biotransformação é pequena (aproximadamente 3%), sendo aproximadamente 80% do fármaco administrado eliminado na urina, quando administrado por via parenteral. A depuração renal apóis a administração IV de 3 a 6mg/kg é de 10,4 a 12,1mL/h/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Koplan (teicoplanina) é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a teicoplanina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram relatados casos de toxicidade hematológica, auditiva, hepática e renal com teicoplanina. Portanto, recomenda-se monitorar as funções auditiva, hematológica, hepática e renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal, pacientes sob tratamento prolongado e aqueles pacientes que necessitam de uso concomitante de fármacos que possam ter efeitos ototóxicos e nefrotóxicos (ver item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Da mesma forma que com outros antibióticos, o uso de teicoplanina, especialmente se prolongado, pode resultar em supercrescimento de micro-organismos resistentes. É essencial a avaliação repetida da condição do paciente. Caso ocorra superinfecção durante a terapia, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Trombocitopenia foi relatada com o uso de teicoplanina. Exames sanguíneos periódicos são recomendados durante o tratamento, incluindo hemograma completo.

A eficácia e segurança da administração de Koplan (teicoplanina) pelas vias intratecal/intralombar e intraventricular não foram estudadas em estudos clínicos controlados. Entretanto, foi relatado caso de toxicidade, incluindo convulsões, com o uso intraventricular de teicoplanina.

Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Uso durante a gravidez e lactação

Embora os estudos de reprodução animal não tenham revelado evidência de alteração da fertilidade ou efeitos teratogênicos, Koplan (teicoplanina) não deve ser utilizado durante a gravidez confirmada ou suposta ou durante a lactação, a menos que, a critério médico, os benefícios potenciais superem os possíveis riscos. Não se tem informação sobre a excreção de teicoplanina no leite materno ou sobre a transferência placentária do fármaco.

Categoria de risco na gravidez B.

"Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista."

Sensibilidade cruzada

O produto deve ser administrado com cuidado a pacientes com histórico de hipersensibilidade a vancomicina, pois pode haver hipersensibilidade cruzada. Entretanto, um antecedente de "síndrome do homem vermelho" atribuído a vancomicina, não se constitui em uma contraindicação para o uso de teicoplanina.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Koplan (teicoplanina) pode causar efeitos adversos, tais como cefaleia e tonturas. A habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas pode ser afetada. Paciente experimentando estes eventos adversos não devem dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos em animais não evidenciaram interação com diazepam, tiopental, morfina, bloqueadores neuromusculares ou halotano.

Devido ao potencial de aumento de efeitos adversos, Koplan (teicoplanina) deve ser administrado com cuidado em pacientes sob tratamento concomitante com fármacos nefrotóxicos ou ototóxicos, tais como aminoglicosídios, anfotericina B, ciclosporina, furosemida e ácido etacrínico.

As soluções de teicoplanina e aminoglicosídios são incompatíveis quando misturadas, portanto não devem ser misturadas antes da injeção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Koplan (teicoplanina) deve ser armazenado na sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide rótulo externo).

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

“Após preparo, a solução mantém-se estável por 24 horas quando armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).”

Recomenda-se que as soluções de Koplan (teicoplanina) sejam preparadas imediatamente antes do uso. Se a solução não for usada imediatamente após reconstituição/diluição, o tempo e as condições de armazenagem antes da administração serão de responsabilidade do usuário. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulha 40 x 1,2mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se, portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Agulhas 25 x 0,8mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

A rolha de borracha do frasco-ampola não contém látex.

Koplan (teicoplanina), sob a forma de pó liófilo para solução injetável, apresenta-se sob a forma de pó branco a branco amarelado, estéril.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para preparo da injeção:

Adicione lentamente toda solução diluente da ampola no frasco-ampola e role-o lentamente entre as mãos, até que o pó esteja completamente dissolvido, tomando-se o cuidado de evitar a formação de espuma.

É IMPORTANTE ASSEGURAR QUE TODO O PÓ ESTEJA DISSOLVIDO, MESMO AQUELE QUE ESTIVER PERTO DA TAMPA.

A agitação da solução pode causar a formação de espuma, a qual torna difícil recuperar o volume desejado.

Entretanto, se todo o pó estiver completamente dissolvido, a espuma não altera a concentração da solução. Se a solução ficar espumosa, o frasco deve ficar em repouso por aproximadamente 15 minutos. Retire a solução lentamente do frasco-ampola, tentando recuperar a maior parte da solução colocando a agulha na parte central da tampa de borracha.

As soluções reconstituídas contêm 200mg de teicoplanina em 3mL (frasco-ampola de 200mg) e 400mg em 3mL (frasco-ampola de 400mg).

Frasco-ampola de Koplan (teicoplanina)	Volume final	Concentração final aproximada
200mg	3,2mL	62,5mg/mL
400mg	3,2mL	125mg/mL

É importante que a solução seja corretamente preparada e cuidadosamente colocada na seringa, pois, caso contrário, pode levar a administração de uma dose menor que a dose total.

A solução final é isotônica e tem pH de 6,3 a 7,7.

As soluções reconstituídas podem ser injetadas diretamente ou diluídas com os seguintes diluentes: solução de Cloreto de sódio 0,9 %, solução de Ringer, solução de Ringer Lactato (Solução de Hartmann), solução de Glicose 5%, solução de Glicose 10% e solução de Glicose a 1,36% ou 3,86% para diálise peritoneal.

Como boa prática farmacêutica, recomenda-se que as soluções sejam administradas imediatamente após o preparo.

Modo de administração: Koplan (teicoplanina) pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. A administração IV pode ser feita diretamente por injeção (3 - 5 minutos) ou através de infusão (30 minutos). A dose diária é geralmente única, entretanto, em infecções graves, recomenda-se uma dose de ataque a intervalos de 12 horas para as 3 primeiras doses podendo se estender por até 4 dias (8 doses iniciais), dependendo da gravidade da infecção. A maioria dos pacientes com infecções causadas por micro-organismos sensíveis ao antibiótico apresenta resposta terapêutica dentro das

primeiras 48 - 72 horas. A duração total do tratamento é determinada pelo tipo e gravidade da infecção e resposta clínica do paciente. Em endocardite e osteomielite, recomenda-se tratamento por 3 semanas ou mais.

Somente o método de administração infusão IV pode ser usado em recém-nascidos. A gravidade da doença e o local da infecção devem ser considerados na determinação das doses de teicoplanina.

Incompatibilidades

As soluções de teicoplanina e aminoglicosídeos são incompatíveis quando misturadas diretamente e não devem ser misturadas antes da injeção.

POSOLOGIA

Uso em adultos

- Para infecções por gram-positivos em geral

- Dose de ataque: 3 doses de 400mg IV a cada 12 horas;
- Dose de manutenção: 400mg IV ou IM uma vez ao dia.

- Em casos de septicemia, infecções ósteo-articulares, endocardites, pneumonias graves e outras infecções graves causadas por organismos gram-positivo em geral

- Dose de ataque: 400mg a cada 12 horas via IV para as 3 primeiras doses podendo se estender por até 4 dias (8 doses iniciais), dependendo da gravidade da infecção.
- Dose de manutenção: 400mg IV ou IM uma vez ao dia;

A dose padrão de 400mg corresponde a aproximadamente 6mg/kg.

Em pacientes com mais de 85kg, deve-se utilizar a dose de 6mg/kg.

Podem ser necessárias doses maiores em algumas situações clínicas.

Em algumas situações, tais como em pacientes com queimaduras graves infectadas ou endocardite causada por *Staphylococcus aureus*, pode ser necessária dose de manutenção de até 12mg/kg por via IV.

No caso de endocardite causada por *S. aureus*, foram obtidos resultados satisfatórios quando teicoplanina foi administrada junto com outros antibióticos. A eficácia da monoterapia com teicoplanina para esta indicação ainda está sendo investigada.

Quando as concentrações séricas de teicoplanina são monitoradas em infecções graves, os níveis (imediatamente antes da dose subsequente) devem ser equivalentes a 10 vezes a CIM (concentração inibitória mínima) ou pelo menos, 10mg/L, podendo ser de 15 a 20mg/L dependendo da gravidade da infecção.

- Terapia combinada: Quando a infecção requer atividade bactericida máxima, recomenda-se a combinação com um agente bactericida apropriado (ex: em endocardite estafilocócica) ou quando infecções mistas com patógenos gram-negativos não podem ser excluídas (ex: terapia empírica de febre em pacientes neutropênicos).

- Profilaxia de endocardite por gram-positivos em cirurgia dental e em pacientes com doença valvular: Uma administração intravenosa de 400mg (6mg/kg) no momento da indução anestésica.

- Profilaxia de infecções por gram-positivos em cirurgia ortopédica e vascular: Uma dose IV de 400mg (ou 6mg/kg se > 85kg) no momento da indução anestésica.

Diarreia causada por *Clostridium difficile* associada a antibióticos: Após reconstituição do pó do frasco-ampola com a solução diluente, a solução deve ser administrada como solução oral (a solução não tem gosto). A dose usual é de 200mg por via oral, duas vezes ao dia durante 7 a 14 dias.

A eficácia e segurança da administração de teicoplanina pelas vias intratecal/intralombar e intraventricular não foram estudadas em estudos clínicos controlados. Entretanto, foi relatado caso de toxicidade, incluindo convulsões, com o uso intraventricular de teicoplanina.

Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

Populações Especiais

Uso em idosos: Igual à dose dos adultos (se a função renal estiver gravemente comprometida, devem-se seguir as instruções para pacientes com função renal comprometida).

Crianças acima de 2 meses de idade até 16 anos: Para as infecções por gram-positivos em geral, a dose recomendada é de 10mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas para as 3 primeiras doses (doses de ataque); as doses diárias subsequentes devem ser de 6mg/kg em injeção única intravenosa ou intramuscular (doses de manutenção).

Em infecções graves por micro-organismos gram-positivos ou em crianças neutropênicas: A dose de ataque recomendada é de 10mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas para as 3 primeiras doses; as doses diárias subsequentes de manutenção devem ser de 10mg/kg em única injeção intravenosa ou intramuscular.

Recém nascidos menores de dois meses: Recomenda-se administrar dose única de ataque de 16mg/kg por via intravenosa no primeiro dia; as doses diárias de manutenção subsequentes devem ser de 8mg/kg por via intravenosa. Recomenda-se administrar as doses por infusão intravenosa por 30 minutos.

Pacientes com insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal, a diminuição da dose não é necessária até o quarto dia de tratamento, após este período a dose deve ser ajustada para manter uma concentração sérica de pelo menos 10mg/L. A partir do quinto dia, deve-se seguir o seguinte esquema:

- Insuficiência renal moderada, com depuração de creatinina de 40 a 60mL/min, a dose de manutenção deverá ser diminuída para a metade (utilizando a dose usual de manutenção a cada dois dias ou a metade desta dose uma vez ao dia).

- Em insuficiência renal grave, com depuração de creatinina menor que 40mL/min e em pacientes sob hemodiálise, a dose de manutenção deve ser reduzida para um terço da usual (utilizando esta dose a cada três dias ou um terço da dose uma vez ao dia). A teicoplanina não é dialisável.

- Diálise peritoneal ambulatorial contínua para peritonite: após dose única de ataque de 400mg IV, são administrados 20mg/L por bolsa na 1^a semana, 20mg/L em bolsas alternadas na 2^a semana, e 20mg/L na bolsa que permanece durante a noite na 3^a semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Koplan (teicoplanina) geralmente é bem tolerado. As reações adversas conhecidas raramente requerem interrupção do tratamento e geralmente são de caráter leve e transitório. As reações adversas graves são raras. As seguintes reações foram relatadas:

Reações locais: Eritema, dor local, tromboflebite e abscesso no local da injeção intramuscular.

Reações alérgicas: Erupção cutânea, prurido, febre, rigidez, broncospasmo, reações anafiláticas, choque anafilático, urticária, angioedema e raros casos de dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme incluindo a síndrome de *Stevens-Johnson*. Além disso, foram relatadas reações relacionadas às infusões, tais como: eritema ou rubor do tronco. Estes eventos ocorreram sem histórico prévio de exposição à teicoplanina e não voltaram a ocorrer na re-exposição com a velocidade da infusão mais lenta e/ou a diminuição da concentração. Estes eventos não foram específicos para qualquer concentração ou velocidade de infusão.

Reações gastrintestinais: Náusea, vômitos, diarreia.

Reações sanguíneas: Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, e raros casos de agranulocitose reversível.

Função hepática: Aumento das transaminases séricas e/ou fosfatase alcalina sérica.

Função renal: Elevação da creatinina sérica, insuficiência renal.

SNC: Tontura e cefaleia. Convulsões podem ocorrer com a administração intraventricular.

Auditiva/vestibulares: Nestes casos, o efeito causal não foi estabelecido entre a utilização da teicoplanina e a perda auditiva, tinnitus e distúrbios vestibulares. A ototoxicidade da teicoplanina é inferior a da vancomicina.

Outros: Superinfecção (super crescimento de organismos não suscetíveis).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Foram relatados casos de administração de doses excessivas erroneamente, à pacientes pediátricos. Em um relato de superdose, um recém-nascido de 29 dias apresentou agitação após a administração de 400mg IV (95mg/kg). Nos outros casos, não foram verificados sintomas ou anormalidades laboratoriais associados a teicoplanina. Nestes casos, as crianças tinham de 1 mês a 8 anos de idade e as doses de teicoplanina administrada erroneamente estavam entre 35,7mg/kg a 104mg/kg.

Nos casos de superdose o tratamento deverá ser sintomático. A teicoplanina não é eliminada através de hemodiálise.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

Registro MS 1.1402.0068

Farmacêutico Responsável: Walter F. da Silva Junior

CRF-GO: 5497

Diluente ampola plástica – Reg. MS 1.5170.0003

Fabricado por: Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda.

Eusébio – Ceará

CNPJ: 02.281.006/0001-00 – Indústria Brasileira

Pó + ampola plástica

Registrado e embalado por: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ME – 003491

NovaFarma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira
Nº do lote, prazo de validade e data de fabricação
Vide rótulo externo.



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/10/2014	Não se aplica	10450 – Similar – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	200MG PO LIOF SOL INJ IM IV CT 01 FA VD TRANS X 14ML + DIL AMP PLAS X 3ML 400MG PO LIOF SOL INJ IM IV CT 01 FA VD TRANS X 14ML + DIL AMP PLAS X 3ML
06/02/2014	0095146/14-3	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração de todo o texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	200MG PO LIOF SOL INJ IM IV CT 01 FA VD TRANS X 14ML + DIL AMP PLAS X 3ML 200MG PO LIOF SOL INJ IM IV CT 01 FA VD TRANS + BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH COM CONECTOR X 100ML 400MG PO LIOF SOL INJ IM IV CT 01 FA VD TRANS X 14ML + DIL AMP PLAS X 3ML