

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teicoplanina Zentiva 200 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale
Teicoplanina Zentiva 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200mg di teicoplanina equivalenti a non meno di 200.000 UI.
Dopo ricostituzione, la soluzione conterrà 200 mg di teicoplanina in 3,0 mL.

Ogni flaconcino contiene 400mg di teicoplanina equivalenti a non meno di 400.000 UI.
Dopo ricostituzione, la soluzione conterrà 400 mg di teicoplanina in 3,0 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale.

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale: massa omogenea spugnosa di color avorio.

Solvente: liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Teicoplanina Zentiva è indicato negli adulti e nei bambini dalla nascita per il trattamento parenterale delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli,
- infezioni delle ossa e delle articolazioni,
- polmonite acquisita in ospedale,
- polmonite acquisita in comunità,
- infezioni complicate del tratto urinario,
- endocardite infettiva,
- peritonite associata a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD),
- batteriemia che si verifica in associazione con una delle indicazioni sopraelencate.

Teicoplanina Zentiva è anche indicato come terapia orale alternativa nel trattamento di diarrea e colite associate a infezione da *Clostridium difficile*.

Ove appropriato, teicoplanina può essere somministrata in associazione con altri farmaci antibatterici.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose e durata del trattamento devono essere aggiustate individualmente secondo il tipo e la gravità dell'infezione in atto, la risposta clinica del paziente e parametri relativi al paziente quali l'età e la funzionalità renale.

Misurazione delle concentrazioni sieriche

Per ottimizzare il trattamento, si devono monitorare le concentrazioni sieriche di teicoplanina allo steady-state, dopo il completamento del regime di carico per assicurarsi che siano state raggiunte le concentrazioni minime richieste:

- Per la maggior parte delle infezioni da Gram-positivi, livelli minimi di teicoplanina di almeno 10 mg/L misurati con metodo cromatografico HPLC (High Liquid Performance Chromatography), o 15 mg/L misurati con metodo immunologico FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay).
- Per endocarditi e altre infezioni gravi, livelli minimi di teicoplanina di 15-30 mg/L se misurati con HPLC, o 30-40 mg/L se misurati con metodo FPIA.

Durante la terapia di mantenimento il monitoraggio delle concentrazioni minime richieste può essere effettuato almeno una volta alla settimana per assicurarsi che queste concentrazioni siano stabili.

Adulti ed anziani con funzione renale normale

Indicazioni	Dose di carico		Dose di mantenimento	
	Regime di dose di carico	Concentrazioni minime sieriche da ottenere ai giorni 3 - 5	Dose di mantenimento	Concentrazioni minime sieriche da ottenere durante il mantenimento
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli - Polmonite - Infezioni complicate del tratto urinario	6 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 3 somministrazioni endovenose o intramuscolari	>15 mg/L ¹	6 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa o intramuscolare una volta al giorno	>15 mg/L ¹ una volta la settimana
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni	12 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 3 - 5 somministrazioni endovenose	>20 mg/L ¹	12 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa o intramuscolare una volta al giorno	>20 mg/L ¹
- Endocardite infettiva	12 mg/kg di peso corporeo	30-40 mg/L ¹	12 mg/kg di peso corporeo per via	>30 mg/L ¹

Indicazioni	Dose di carico		Dose di mantenimento	
	Regime di dose di carico	Concentrazioni minime sieriche da ottenere ai giorni 3 - 5	Dose di mantenimento	Concentrazioni minime sieriche da ottenere durante il mantenimento
	ogni 12 ore per 3 – 5 somministrazioni endovenose		endovenosa o intramuscolare una volta al giorno	

¹ Misurata con FPIA

La dose deve essere aggiustata in base al peso corporeo qualsiasi sia il peso del paziente.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita in base alla risposta clinica. Per l'endocardite infettiva solitamente viene considerato appropriato un minimo di 21 giorni. Il trattamento non deve superare i 4 mesi.

Trattamento in associazione

Teicoplanina ha uno spettro di attività antibatterica limitato (Gram positivi). Non è adatta all'uso come singolo agente per il trattamento di alcuni tipi di infezioni, a meno che il patogeno sia già conosciuto e di suscettibilità nota o vi sia un elevato sospetto che il(i) patogeno(i) più probabile(i) sia(n) suscettibile(i) al trattamento con teicoplanina.

Diarrea e colite associata a infezione da Clostridium difficile

La dose raccomandata è 100-200 mg somministrati per via orale due volte al giorno per 7 – 14 giorni.

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, a meno che non sia presente insufficienza renale (vedere sotto).

Adulti e pazienti anziani con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio fino al quarto giorno di trattamento, a partire dal quale il dosaggio deve essere aggiustato per mantenere concentrazioni minime sieriche di almeno 10 mg/L se misurate con metodo HPLC o di almeno 15 mg/L se misurate con metodo FPIA.

Dopo il quarto giorno di trattamento:

- nella insufficienza renale lieve e moderata (clearance della creatinina tra 30 e 80 mL/min): la dose di mantenimento deve essere dimezzata, somministrando la dose a giorni alterni o somministrando la metà della dose una volta al giorno.
- nella insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min) e nei pazienti sottoposti ad emodialisi: la dose deve essere un terzo della dose normale, somministrando la dose ogni 3 giorni o un terzo della dose una volta al giorno.
Teicoplanina non viene rimossa dall'emodialisi.

Pazienti in dialisi ambulatoriale peritoneale continua (CAPD)

Dopo una singola dose di carico endovenosa di 6 mg/kg di peso corporeo, si somministrano 20 mg/L in tutte le sacche della soluzione per dialisi della prima settimana, 20 mg/L in sacche alterne nella seconda settimana e successivamente 20 mg/L nella sacca notturna durante la terza settimana.

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate sono le stesse negli adulti e nei bambini di oltre 12 anni di età.

Neonati e bambini dalla nascita ai 2 mesi:

Dose di carico

Una singola dose di 16 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione endovenosa il primo giorno

Dose di mantenimento

Una singola dose di 8 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione endovenosa una volta al giorno.

Bambini (da 2 mesi a 12 anni):

Dose di carico

Una singola dose di 10 mg/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa ogni 12 ore, ripetuta 3 volte

Dose di mantenimento

Una singola dose di 6-10 mg/kg di peso corporeo somministrata per via endovenosa una volta al giorno

Modo di somministrazione

Teicoplanina deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare.

L'iniezione endovenosa può essere somministrata o in bolo di 3-5 minuti o come infusione di 30 minuti.

Nei neonati si deve usare solo l'infusione.

Per diarrea e colite associate a infezione da Clostridium difficile deve essere utilizzata la via orale.

Per istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a teicoplanina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Con teicoplanina sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi che hanno messo in pericolo di vita il paziente e si sono rivelate a volte fatali (es. shock anafilattico). Se si verifica una reazione allergica alla teicoplanina, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e devono essere intraprese le opportune misure di emergenza.

Teicoplanina deve essere somministrata con cautela in pazienti con ipersensibilità nota alla vancomicina, poiché si potrebbero verificare reazioni di ipersensibilità crociata, incluso shock anafilattico fatale.

Tuttavia, una anamnesi di "red man syndrome" (sindrome del collo rosso) con vancomicina non è una controindicazione all'uso di teicoplanina.

Reazioni correlate all'infusione

In rari casi (anche alla prima dose), è stata osservata "red man syndrome" (un complesso di sintomi che include prurito, orticaria, eritema, edema angioneurotico, tachicardia, ipotensione, dispnea). L'interruzione o il rallentamento dell'infusione possono far cessare queste reazioni. Si possono limitare le reazioni correlate all'infusione se la dose giornaliera non viene somministrata con iniezione in bolo ma mediante infusione di 30 minuti.

Reazioni bollose gravi

Con l'uso di teicoplanina sono state riportate reazioni cutanee quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) che hanno esposto il paziente a pericolo di vita o si sono rivelate fatali. Se sono presenti sintomi o segni di SJS o TEN (es. progressivo rash cutaneo spesso con ulcerazioni o lesioni alle mucose) il trattamento con teicoplanina deve essere interrotto immediatamente.

Spettro di attività antibatterica

Teicoplanina ha uno spettro di attività antibatterica (*Gram-positivi*) limitato. Non è adatta all'uso come singolo agente per il trattamento di alcuni tipi di infezioni, a meno che il patogeno sia già conosciuto e di suscettibilità nota o vi sia un elevato sospetto che il(i) patogeno(i) più probabile(i) sia(n) suscettibile(i) al trattamento con teicoplanina.

L'uso razionale di teicoplanina deve prendere in considerazione lo spettro di attività antibatterica, il profilo di sicurezza e l'adeguatezza della terapia antibatterica standard al trattamento del singolo paziente. Su questa base ci si attende che in molti casi teicoplanina sia usata per trattare infezioni severe in pazienti per i quali la terapia antibatterica standard sia considerata inappropriata.

Regime di dose di carico

Poiché i dati di sicurezza sono limitati, i pazienti devono essere attentamente monitorati per reazioni avverse quando vengono somministrate dosi di teicoplanina di 12 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno. Con questo regime, in aggiunta al periodico monitoraggio ematologico raccomandato, devono essere monitorati i valori ematici di creatinina.

Teicoplanina non deve essere somministrata per via intraventricolare.

Trombocitopenia

Con teicoplanina è stata riportata trombocitopenia. Durante il trattamento si raccomandano valutazioni ematologiche periodiche, inclusa una conta ematica completa.

Nefrotossicità

In pazienti trattati con teicoplanina è stata riportata insufficienza renale (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con insufficienza renale, e/o che ricevono teicoplanina insieme o sequenzialmente ad altri medicinali con nefrotossicità potenziale nota (aminoglicosidi, colistina, amfotericina B, ciclosporina e cisplatino) devono essere attentamente monitorati, e devono essere inclusi test dell'udito. Dato che teicoplanina è escreta principalmente per via renale, in pazienti con insufficienza renale si deve aggiustare la dose di teicoplanina (vedere paragrafo 4.2).

Ototossicità

Come con altri glicopeptidi, in pazienti trattati con teicoplanina è stata riportata ototossicità (sordità e tinnito) (vedere paragrafo 4.8). Pazienti che sviluppano segni e sintomi di un deterioramento dell'udito o disordini dell'orecchio interno durante il trattamento con teicoplanina devono essere controllati e valutati attentamente, specialmente in caso di trattamento prolungato e in pazienti con insufficienza renale. Pazienti che ricevono teicoplanina insieme o sequenzialmente ad altri medicinali con neurotossicità/ototossicità potenziale nota (aminoglicosidi, ciclosporina, cisplatino, furosemide e acido etacrinico) devono essere attentamente monitorati, e, se l'udito si deteriora, deve essere valutato il beneficio di teicoplanina.

Si deve esercitare particolare cautela quando teicoplanina viene somministrata in pazienti che richiedono un trattamento concomitante con farmaci ototossici e/o nefrotossici per cui si raccomandano regolari test ematologici e di valutazione della funzionalità epatica e renale.

Superinfezione

Come per altri antibiotici, l'uso di teicoplanina potrebbe causare la crescita di organismi non sensibili, particolarmente in caso di trattamento prolungato. Se si dovesse verificare una superinfezione durante la terapia, adottare opportune misure.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi di interazione specifici.

Soluzioni di teicoplanina e di aminoglicosidi sono incompatibili e non devono essere miscelate per l'iniezione; tuttavia sono compatibili con i fluidi per la dialisi e possono essere usate liberamente nel trattamento della peritonite CAPD-correlata.

Teicoplanina deve essere usata con cautela in terapia concomitante o successiva a farmaci con noto potenziale nefrotossico o ototossico. Questi includono aminoglicosidi, colistina, amfotericina B, ciclosporina, cisplatino, furosemide e acido etacrinico (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia non vi è evidenza di una tossicità sinergica in combinazione con teicoplanina.

Negli studi clinici teicoplanina è stata somministrata a molti pazienti già in terapia con vari medicinali inclusi altri antibiotici, antipertensivi, farmaci anestetici, cardiovascolari e farmaci antidiabetici senza evidenza di interazioni avverse.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 **Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di teicoplanina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3): nei ratti vi è stato un aumento dell'incidenza di nati morti e di mortalità neonatale. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto, teicoplanina non deve essere usata durante la gravidanza se non strettamente necessario. Non si può escludere un rischio potenziale di danno renale e all'orecchio interno per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se teicoplanina sia escreta nel latte materno umano. Non vi sono informazioni sull'escrezione di teicoplanina nel latte negli animali. La decisione se continuare / interrompere l'allattamento o continuare / interrompere la terapia con teicoplanina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con teicoplanina per la madre.

Fertilità

Studi di riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenza di una diminuzione della fertilità.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Teicoplanina Zentiva altera lievemente la capacità di guidare e di usare macchinari.

Teicoplanina può provocare capogiri e cefalea. La capacità di guidare o di usare macchinari può pertanto essere alterata. I pazienti che abbiano avuto tali effetti indesiderati non devono guidare o usare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo e in più di 1 paziente, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati vengono riportati in ordine di gravità decrescente.

Si devono monitorare le reazioni avverse quando vengono somministrate dosi di teicoplanina di 12 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione sistemica organica	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Ascesso		Superinfezione (proliferazione di organismi non sensibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia			Agranulocitosi, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattiche (anafilassi) (vedere paragrafo 4.4)			Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea			Convulsioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità, perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.4), tinnito, disturbi vestibolari			
Patologie vascolari		Flebite			Tromboflebit e

Classificazione sistemica organica	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo			
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, eritema, prurito		Red man syndrome (es. vampate nella parte superiore del corpo) (vedere paragrafo 4.4)		Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, dermatite esfoliativa, orticaria (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatinina ematica			Insufficienza renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Dolore, ipertensione (febbre)				Ascesso al sito di iniezione, brividi (rigidità)

Classificazione sistemica organica	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi (anormalità transitoria delle transaminasi), aumento della fosfatasi alcalina ematica (anormalità transitoria della fosfatasi alcalina), aumento della creatininemia (aumento transitorio della creatinina sierica)			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di dosi eccessive somministrate per errore a pazienti pediatrici. In un caso è stata riportata agitazione in un neonato di 29 giorni che aveva ricevuto 400 mg per via endovenosa (95 mg/kg).

Trattamento

In caso di sovradosaggio di teicoplanina il trattamento deve essere sintomatico.

Teicoplanina non viene rimossa dal circolo mediante emodialisi e solo lentamente mediante dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici glicopeptidici. Codice A.T.C.: J01XA02.

Meccanismo d'azione

Teicoplanina inibisce la crescita di microorganismi sensibili interferendo con la biosintesi della parete cellulare in un sito diverso da quello bersaglio dei beta-lattamici.

La sintesi dei peptidoglicani è bloccata dal legame specifico con i residui D-alanil-D-alanina.

Meccanismo di resistenza

La resistenza a teicoplanina può basarsi sui meccanismi seguenti:

- struttura bersaglio modificata: questa forma di resistenza si è verificata in particolare con l'*Enterococcus faecium*. La modifica si basa sulla sostituzione del gruppo terminale D-alanina-D-alanina della catena aminoacidica in un precursore della mureina con D-ala-D-lattato, con conseguente riduzione dell'affinità per vancomicina. Gli enzimi responsabili sono D-lattato deidrogenasi o ligasi di nuova sintesi.
- La ridotta sensibilità o resistenza degli stafilococchi a teicoplanina si basa su una iperproduzione di precursori della mureina a cui si lega teicoplanina.

Può verificarsi resistenza crociata fra teicoplanina e la glicoproteina vancomicina. Diversi enterococchi resistenti a vancomicina sono sensibili a teicoplanina (fenotipo Van-B).

Suscettibilità - valori di breakpoint

Nella seguente tabella sono riportati i valori breakpoint di Concentrazione Minima Inibente (MIC) che dividono gli organismi sensibili da quelli resistenti secondo EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) versione 7.1, 10 Marzo 2017:

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a, b}	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Stafilococchi coagulasi-negativi ^{a, b}	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococco di gruppo A, B, C, G ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Streptococchi del gruppo Viridans ^b	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Anaerobi Gram-positivi, escluso <i>Clostridium difficile</i>	EI	EI
Breakpoint PK/PD (non-specie correlati) ^c	EI	EI

a Le MIC dei glicopeptidi sono dipendenti dal metodo e devono essere determinate tramite micro-diluzione del brodo (referenza ISO 20776). *S. aureus* con MIC di vancomicina di 2 mg/L è all'estremo della distribuzione delle MIC del wild-type e potrebbe esservi una risposta clinica compromessa. Il breakpoint di resistenza per *S. aureus* è stato ridotto a 2 mg/L per evitare la segnalazione di isolati GISA intermedi dato che infezioni gravi con isolati GISA non sono trattabili con dosi maggiori di vancomicina o teicoplanina.

b Isolati non sensibili sono rari o non ancora segnalati. L'identificazione ed il test di suscettibilità antimicrobica su qualsiasi isolato di tale tipo devono essere confermati e l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento.

c "EI" indica che vi è evidenza insufficiente che l'organismo o il gruppo sia un buon bersaglio per la terapia con il medicinale. Può essere riportata una MIC con un commento ma non accompagnata da una categorizzazione S, I o R

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

L'attività antimicrobica di teicoplanina dipende essenzialmente dal tempo in cui i livelli della sostanza sono superiori alla MIC del patogeno.

Suscettibilità

La prevalenza delle resistenze acquisite può variare geograficamente e in funzione del tempo per specie selezionate perciò è auspicabile avere informazioni locali sulle resistenze, particolarmente quando devono essere trattate infezioni gravi.

Se necessario, è opportuno consultare un esperto quando la prevalenza locale dei fenomeni di resistenza, almeno in alcuni tipi di infezioni, è tale da mettere in dubbio l'utilità di teicoplanina.

Specie comunemente sensibili

Batteri Aerobi Gram-positivi

Corynebacterium jeikeim^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (inclusi ceppi meticillino-resistenti)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Streptococchi di gruppo C e G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococchi del gruppo viridans^{a b}

Batteri Anaerobi Gram-positivi

Clostridium difficile^a

Peptostreptococcus spp^a.

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Batteri Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Ceppi intrinsecamente resistenti

Tutti i batteri Gram-negativi

Altri batteri

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila

Mycoplasma spp.

a Non erano disponibili dati aggiornati al momento della pubblicazione della tabella. La letteratura principale, i testi standard e le raccomandazioni di trattamento lo ritengono sensibile.

b Termine collettivo per un gruppo eterogeneo di specie di *Streptococcus*. Il tasso di resistenza può variare secondo la reale specie di *Streptococcus*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Teicoplanina viene somministrata per via parenterale (endovenosa o intramuscolare). Dopo somministrazione intramuscolare, la biodisponibilità di teicoplanina (rispetto alla somministrazione endovenosa) è quasi completa (90%). Dopo 6 somministrazioni giornaliere intramuscolari di 200 mg la concentrazione massima (C_{max}) media (DS) di teicoplanina è di 12,1 (0,9) mg/L e si ottiene 2 ore dopo la somministrazione.

Dopo una dose di carico di 6 mg/kg somministrata per via endovenosa ogni 12 ore per 3-5 somministrazioni, i valori di C_{max} variano fra 60 e 70 mg/L e i valori di C_{min} sono generalmente maggiori di 10 mg/L.

Dopo una dose di carico di 12 mg/kg somministrata per via endovenosa ogni 12 ore per 3 somministrazioni, i valori medi di C_{max} e C_{min} sono stimati in circa 100 mg/L e 20 mg/L, rispettivamente.

Dopo una dose di mantenimento di 6 mg/kg somministrata una volta al giorno, i valori di C_{max} e C_{min} sono circa di 70 mg/L e 15 mg/L, rispettivamente.

Dopo una dose di mantenimento di 12 mg/kg una volta al giorno i valori di C_{min} variano da 18 a 30 mg/L.

Teicoplanina non viene assorbita dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 250 o 500 mg a soggetti sani, teicoplanina non è stata ritrovata nel siero o nell'urina, ma solo nelle feci (circa il 45% della dose somministrata) come farmaco immodificato.

Distribuzione

Il legame alle proteine del siero umano va da 87,6 a 90,8% senza variazioni in funzione delle concentrazioni di teicoplanina. Teicoplanina è legata principalmente all'albumina serica. Teicoplanina non si distribuisce nei globuli rossi.

Il volume di distribuzione allo steady-state (V_{ss}) varia da 0,7 a 1,4 mL/kg. I valori più alti di V_{ss} sono stati osservati in studi recenti in cui il periodo di campionamento è stato superiore a 8 giorni.

Il farmaco si distribuisce principalmente in polmoni, miocardio e tessuto osseo, con rapporti tessuto/siero superiori a 1. Nel liquido di bolla, fluido sinoviale e fluido peritoneale il rapporto tessuto/siero varia da 0,5 a 1. L'eliminazione di teicoplanina dal fluido peritoneale avviene alla stessa velocità come dal siero. Nel fluido pleurale e nel tessuto adiposo sottocutaneo il rapporto tessuto/siero è compreso fra 0,2 e 0,5. Teicoplanina non penetra prontamente nel fluido cerebrospinale (CSF).

Biotrasformazione

Il principale composto identificato nel plasma e nelle urine è la forma immodificata di teicoplanina, indicando un metabolismo minimo. Due metaboliti si formano probabilmente per idrossilazione, e rappresentano il 2-3% della dose somministrata.

Eliminazione

Teicoplanina immodificata è escreta principalmente per via urinaria (80% entro 16 giorni) mentre il 2,7% della dose somministrata viene ritrovata nelle feci (attraverso l'escrezione biliare) entro 8 giorni dalla somministrazione. Nella maggior parte degli studi recenti con una durata di campionamento ematico da 8 a 35 giorni, l'emivita di eliminazione di teicoplanina varia da 100 a 170 ore.

Teicoplanina ha una bassa eliminazione totale, nell'ordine di 10-14 mL/h/kg ed una eliminazione renale nell'ordine di 8-12 mL/h/kg, che indica che teicoplanina è escreta principalmente per via renale.

Linearità

Teicoplanina mostra una farmacocinetica lineare in un intervallo di dosi da 2 a 25 mg/kg.

Popolazioni speciali

- *Insufficienza renale*

Poiché teicoplanina è eliminata per via renale, l'eliminazione di teicoplanina diminuisce in funzione del grado di insufficienza renale. La clearance totale e renale di teicoplanina dipendono dalla clearance della creatinina.

- *Pazienti anziani*

Nella popolazione anziana la farmacocinetica di teicoplanina è immutata, tranne in caso di insufficienza renale.

- *Popolazione pediatrica*

Rispetto ai pazienti adulti, si osservano una maggior clearance totale (15,8 mL/h/kg per i neonati, 14,8 mL/h/kg ad un'età media di 8 anni) e una più breve emivita di eliminazione (40 ore per i neonati, 58 ore a 8 anni).

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Dopo somministrazione parenterale ripetuta nel ratto e nel cane, sono stati osservati effetti sul rene che si sono dimostrati dose-dipendenti e reversibili. Studi per investigare la potenziale ototossicità nella cavia indicano la possibilità di un lieve deficit della funzione cocleare e vestibolare, in assenza di danno morfologico.

Teicoplanina somministrata per via sottocutanea fino a 40 mg/kg/die non ha alterato la fertilità maschile e femminile nei ratti.

In studi sullo sviluppo embrionico, non sono state osservate malformazioni dopo somministrazione sottocutanea fino a 200 mg/kg/die nel ratto e somministrazione intramuscolare fino a 15 mg/kg/die nel coniglio. Tuttavia, nei ratti vi è stato un aumento nell'incidenza di nati morti con dosi a partire da 100 mg/kg/die e superiori e di mortalità neonatale a 200 mg/kg/die. Questo effetto non è stato visto a 50 mg/kg/die.

Uno studio di peri e postnatalità nei ratti non ha mostrato effetti né sulla fertilità della generazione F1 né sullo sviluppo e sopravvivenza della generazione F2 dopo somministrazione per via sottocutanea fino a 40 mg/kg/die.

Teicoplanina non ha mostrato potenziale di causare antigenicità (nei topi, cavie o conigli), genotossicità o irritazione locale.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale
sodio cloruro
sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 **Incompatibilità**

Soluzioni di teicoplanina e aminoglicosidi sono incompatibili quando mescolate direttamente e non devono essere miscelate prima dell'iniezione.

Se teicoplanina è somministrata in terapia di associazione con altri antibiotici, le preparazioni devono essere somministrate separatamente.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli elencati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità della polvere in confezione di vendita

3 anni.

Validità della soluzione ricostituita

La stabilità chimico-fisica in uso della soluzione ricostituita preparata secondo le raccomandazioni è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile del periodo e delle condizioni di conservazione del prodotto, che non deve normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione non venga effettuata in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

Validità del medicinale diluito

La stabilità chimico-fisica in uso della soluzione ricostituita preparata secondo le raccomandazioni è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile del periodo e delle condizioni di conservazione del prodotto, che non deve normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione non venga effettuata in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere in confezione di vendita

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento primario:

Il medicinale liofilizzato è confezionato in:

Flaconcini di vetro di tipo I incolore con volume utile 10 mL per 200 mg chiusi da un tappo di gomma bromobutilica, una capsula di chiusura di alluminio gialla e una linguetta a strappo in plastica.

Flaconcini di vetro di tipo I incolore con volume utile 22 mL per 400 mg chiusi da un tappo di gomma bromobutilica, una capsula di chiusura di alluminio verde e una linguetta a strappo in plastica.

L'acqua per preparazioni iniettabili è confezionata in una fiala di vetro di tipo I incolore.

Confezioni:

- 1 flaconcino di polvere con 1 fiala di solvente

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo per uso singolo.

Preparazione della soluzione ricostituita:

- Iniettare lentamente l'intero contenuto della fiala solvente nel flaconcino di polvere
- Far ruotare delicatamente il flaconcino fra le mani, finché la polvere non si sia completamente sciolta. Se la soluzione diventasse schiumosa, lasciarla riposare per circa 15 minuti. Devono essere usate solo soluzioni trasparenti e di colore giallognolo.

Le soluzioni ricostituite contengono 200 mg di teicoplanina in 3,0 mL e 400 mg in 3,0 mL.

Contenuto nominale di teicoplanina del flaconcino	200 mg	400 mg
Volume del flaconcino di polvere	10 mL	22 mL
Volume estraibile dalla fiala solvente per la ricostituzione	3,14 mL	3,14 mL
Volume contenente la dose nominale di teicoplanina (estratta con una siringa da 5 mL e un ago 23 G)	3,0 mL	3,0 mL

La soluzione ricostituita può essere iniettata direttamente o in alternativa diluita ulteriormente, o somministrata per via orale.

Preparazione della soluzione diluita prima dell'infusione:

Targocid può essere somministrato nelle seguenti soluzioni per infusione:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)
- soluzione di Ringer
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione di destrosio al 5%
- soluzione di destrosio al 10%
- soluzione contenente sodio cloruro allo 0,18% e glucosio al 4%
- soluzione contenente sodio cloruro allo 0,45% e glucosio al 5%
- soluzione per dialisi peritoneale contenente una soluzione di glucosio al 1,36% o al 3,86%.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teicoplanina Zentiva 200 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale

- 1 flaconcino di polvere con 1 fiala di solvente A.I.C. n. 027167016

Teicoplanina Zentiva 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale

- 1 flaconcino di polvere con 1 fiala di solvente A.I.C. n. 027167028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Teicoplanina Zentiva 200 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale
09 Giugno 1989 / 01 Luglio 2009

Teicoplanina Zentiva 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale
13 Febbraio 2009 / 17 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco