

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati segnalati 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. La teicoplanina non viene rimossa 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-Dlattato, 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 alla teicoplanina si basa su una iperproduzione di precursori della mureina a cui si lega teicoplanina.

Può verificarsi resistenza crociata fra la 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) secondo EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) versione 3.1, 11 febbraio 2013:

Microrganismo	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l

Stafilococchi coagulasi-negativi ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> ssp. (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>	IE	IE
Breakpoint PK/PD (non-specie correlate) ^{c,d}	IE	IE

^a Le MIC dei glicopeptidi sono dipendenti dal metodo e devono essere determinate tramite microdiluizione del brodo (referenza ISO 20776). *S. aureus* con MIC di vancomicina di 2 mg/mL 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/mL 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 con valori di MIC superiori al breakpoint di suscettibilità sono molto rari o non ancora segnalati. L'identificazione e i test di suscettibilità antimicrobica su qualsiasi isolato di tale tipo devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a che non vi è evidenza di risposta clinica per isolati confermati con MIC superiore agli attuali breakpoints, tali isolati devono essere riportati resistenti.

^c El indica che vi è evidenza insufficiente che la specie in oggetto è un buon bersaglio per la terapia con il medicinale.

^d 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 è tale da mettere in dubbio l'utilità di teicoplanina in almeno in alcuni tipi di infezioni.

Specie comunemente sensibili

Agenzia Italiana del Farmaco

Batteri Aerobi Gram-positivi
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^a
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococcus aureus (inclusi ceppi meticillino-resistenti)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^a
(Streptococchi di gruppo C e G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococchi del gruppo viridans</i> ^{a b}
Batteri Anaerobi Gram-positivi
<i>Clostridium difficile</i> ^a
<i>Peptostreptococcus</i> spp ^a
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Aerobic Gram-positive bacteria
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Ceppi intrinsecamente resistenti
Tutti i batteri Gram-negativi
Altri batteri
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> 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

La 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.

La 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. La teicoplanina è legata principalmente all'albumina serica. La 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. La 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

La 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.

La 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

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

Popolazioni speciali

- *danno renale*

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

- *Pazienti anziani*

Nella popolazione anziana la farmacocinetica di teicoplanina è immodificata, tranne in caso di danno 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.

La 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 embriofetale, 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.

La 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 o infusione o soluzione orale:

Cloruro di sodio

Iodossido di sodio (per aggiustare il pH).

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Se la 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 come confezionata per la vendita:

2 anni

Validità della soluzione ricostituita e del medicinale diluito:

La stabilità chimico-fisica in uso della soluzione ricostituita e del medicinale diluito preparata come indicato 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 utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile del periodo e delle condizioni di conservazione prima dell'uso del prodotto che non deve normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Non conservare in una siringa.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento primario:

Il medicinale liofilizzato è confezionato in:

- flaconcino di vetro tipo I, incolore di volume utile di 8 ml per 100 mg chiuso con tappo in gomma bromobutilica e apertura in plastica a strappo con sigillo in alluminio bianco.
- in un flaconcino di vetro tipo I, incolore di volume utile di 10 ml per 200 mg chiuso con tappo in gomma bromobutilica e apertura in plastica a strappo con sigillo in alluminio verde.
- in un tipo flaconcino di vetro I, incolore di volume utile di 22 ml per 400 mg chiuso con tappo in gomma bromobutilica e apertura in plastica a strappo con sigillo in alluminio blu.

L'acqua per preparazioni iniettabili è confezionata in una fiala di vetro tipo I, incolore e contiene 1,5 mL per il dosaggio da 100 mg e 3,0 ml per i dosaggi da 200 e 400 mg.

Confezioni

- 1 flaconcino di polvere con 1 fiala di solvente
- 5x1 flaconcino di polvere con 5x1 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 limpide e di colore giallognolo.

Le soluzioni ricostituite contengono 100 mg di teicoplanina in 1,5 mL, 200 mg di teicoplanina in 3,0 mL e 400 mg in 3,0 mL.

La soluzione finale è isotonica con il plasma e ha un pH di 7,2-7,8.

Contenuto nominale del flaconcino di teicoplanina	100 mg	200 mg	400 mg
Volume del flaconcino di polvere	8 mL	10 mL	22 mL
Volume estraibile dalla fiala di solvente per	1,8 mL	3,2 mL	3,2 mL

ricostituzione			
Volume contenente la dose nominale di teicoplanina (estratta con una siringa da 5 mL e ago da 23 G)	1,5 mL	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

Teicoplanina Sandoz può essere somministrato nelle seguenti soluzioni per infusione:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)
- soluzione di Ringer
- soluzione di Hartmanns (soluzione composto di sodio lattato)
- soluzione di destrosio al 5%
- soluzione contenente sodio cloruro allo 0,18% e glucosio al 4%
- 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

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041769011 - "100 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 MG E 1 FIALA IN VETRO DA 1,5 ML

AIC n. 041769023 - "100 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 100 MG E 5 FIALE IN VETRO DA 1,5 ML

AIC n. 041769035 - "200 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 200 MG E 1 FIALA IN VETRO DA 3 ML

AIC n. 041769047 - "200 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 200 MG E 5 FIALE IN VETRO DA 3 ML

AIC n. 041769050 - "400 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 400 MG E 1 FIALA IN VETRO DA 3 ML

AIC n. 041769062 - "400 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE O INFUSIONE O SOLUZIONE ORALE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 400 MG E 5 FIALE IN VETRO DA 3 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco