

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI**

(teicoplanina)

**Bruno Farmaceutici SpA**

**Numero di AIC: 044903**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale. Esso spiega come TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e sue le condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI** **E A COSA SERVE?**

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è un medicinale che contiene una sostanza attiva chiamata “teicoplanina” ed è disponibile in polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione o soluzione orale nel dosaggio 400 mg.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Targosid, già autorizzato in Italia nel 1987.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI si usa per trattare infezioni batteriche di:

* pelle e tessuti sottostanti (chiamati anche “tessuti molli”)
* ossa e articolazioni
* polmoni
* tratto urinario
* cuore (endocardite)
* parete addominale (peritonite)
* sangue, quando causata da una delle condizioni sopraelencate.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI può essere usato per trattare alcune infezioni causate da batteri Clostridium difficile nell’intestino. Per questa infezione, la soluzione viene presa per bocca.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è usato negli adulti e nei bambini (inclusi i neonati).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI?**

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione o soluzione orale, nella confezione proposta da 1 flaconcino polvere e 1 fiala solvente, può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o dello specialista infettivologo (ricetta limitativa non ripetibile ).

La dose raccomandata giornaliera negli adulti e nei bambini dai 12 anni di età, così come la durata del trattamento, cambia in base alla natura dell’infezione da trattare.

Il medicinale deve essere ricostituito con il solvente incluso nella confezione prima di essere utilizzato. Solitamente questo medicinale viene dato da un medico o un infermiere con iniezione in vena (endovenosa) o in un muscolo (intramuscolare) e può anche essere dato per infusione a goccia in vena. Per trattare alcune infezioni, la soluzione può essere presa per bocca (uso orale).

Quando TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è somministrato a pazienti con problemi ai reni devono essere effettuati aggiustamenti della dose.

Per la posologia e la somministrazione del medicinale devono essere seguite le istruzioni riportate nelle apposite sezioni del foglio illustrativo.

I

**3) COME FUNZIONA TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI?**

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI, il cui codice ATC è J01XA02, contiene il principio attivo teicoplanina, che è un antibiotico e agisce uccidendo i batteri responsabili delle infezioni del suo organismo.

**4) COME È STATO STUDIATO TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI?**

Poiché TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è un medicinale generico somministrato in soluzione acquosa per via endovenosa o per soluzione orale, e contenente la stessa sostanza attiva alla medesima concentrazione del medicinale di riferimento, non è richiesta la conduzione di studi di bioequivalenza in conformità alla linea guida di riferimento.

L’equivalenza è considerata dimostrata sulla base di studi di confronto delle proprietà chimico-fisiche e del profilo di impurezze della TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI e del medicinale di riferimento Targosid.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI?**

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

Per l’elenco degli effetti indesiderati rilevati con TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del *13, 14, e 15 novembre 2018* ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Targosid, i benefici di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI siano superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI.

Inoltre TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è sottoposto a “monitoraggio addizionale” ovvero viene richiesta una maggiore attenzione da parte degli operatori sanitari nel raccogliere informazioni sulla sicurezza del medicinale perché venga accertato che i benefici continuino a essere superiori ai rischi.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI**

L’’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI in data **30/08/2019**.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 20/11/2019.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Bruno Farmaceutici SpA l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI il **30/08/2019**.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione o per soluzione orale può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte di centri ospedalieri o dello specialista infettivologo (ricetta limitativa non ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è un medicinale generico contenente il principio attivo teicoplanina presente nel medicinale di riferimento Targosid, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Il medicinale TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI 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 BRUNO FRAMACEUTICI è anche indicato come terapia orale alternativa nel trattamento di diarrea e colite associate a infezione da Clostridium difficile.

Ove appropriato, la 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.

La teicoplanina è un antibiotico di natura glicopeptidica generato per fermentazione di alcuni ceppi di *Actinoplanes teichomyceticus*. E’ attivo esclusivamente verso batteri gram-positivi, areobi e anaerobi. La teicoplanina ha un’azione prevalentemente battericida verso i batteri sensibili, fatta eccezione per gli enterococchi.

La teicoplanina è una miscela di componenti glicopeptidici che presentano una nucleo centrale identico, costituito da un eptapeptide lineare legato a tre molecole di zucchero con un carbonio sostituito con differenti catene alifatiche di acidi grassi.

Sulla base della separazione dei diversi componenti tramite cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) è possibile individuare 6 subcomponenti principali che differiscono in velocità di eluizione.

I glicopeptidi agiscono inibendo attraverso ingombro sterico la formazione della parete batterica legandosi al gruppo terminale N-acil-d-alanil-d-alanina di un intermedio della parete. Ciò interrompe la biosintesi del peptidoglicano.

A supporto della domanda di autorizzazione del medicinale TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI non sono stati presentati studi di bioequivalenza con il medicinale di riferimento Targosid. Essendo il medicinale formulato come soluzione acquosa per uso parenterale o orale, e contenendo la stessa sostanza attiva alla medesima concentrazione del medicinale di riferimento, è considerata accettabile l’esenzione dagli studi in-vivo in linea con la linea guida sulla bioequivalenza. L’equivalenza è stata dimostrata sulla base di studi di confronto delle proprietà chimico-fisiche e del profilo di impurezze della TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI e del medicinale di riferimento Targosid.

Poiché TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Targosid è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

INN: Teicoplanin

Nome chimico: Ristomycin A 34-O-[2-(acetylamino)-2-deoxy-beta-D-glucopyranosyl-22,31-dichloro-7-demethyl-64-O-demethyl-19-deoxy-56-O-[2-deoxy-2-[(8-methyl-1-oxononyl)amino]-beta-D-glucopyranosyl]-42-O-alpha-D-mannopyranosyl

Struttura: la teicoplanina è una miscela di glicopeptidi prodotta da ceppi di Actinoplanes teichomyceticus sp. I sei componenti principali sono teicoplanina A2-1 - A2-5 e teicoplanina A3-1.



Formula molecolare: C72-89H68-99Cl2N8-9O28-33

Peso molecolare: 1564 – 1894 g/mol

Aspetto : Polvere amorfa bianca giallastra.

Solubilità: Molto solubile in acqua, poco solubile in dimetilformammide, praticamente insolubile in etanolo (96% v/v).

Classificazione farmacologica ATC: J01XA 02 *Antibatterici glicopeptidici.*

La teicoplanina è descritta in farmacopea Europea. Per la produzione di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è proposto un produttore di sostanza attiva che è titolare di un CEP –rilasciato dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM). Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono coperti dal CEP.

# 

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è disponibile come polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione o per soluzione orale nel dosaggio da 400 mg. Ogni flaconcino di teicoplanina da 400 mg contiene 400 mg di teicoplanina equivalenti a non meno di 400000 U.I. Dopo ricostituzione la soluzione conterrà 400 mg di teicoplanina in 3 ml di soluzione.

Gli unici eccipienti presenti sono il sodio cloruro e il sodio idrossido usati per l’aggiustamento del pH, descritti in Farmacopea Europea e con specifiche conformi alle monografie corrispondenti.

Il contenitore primario della polvere liofilizzata è costituito da un flaconcino di vetro di tipo I 6R e 10R chiuso con un tappo di gomma bromo butilico e sigillato con alluminio. L’acqua per preparazioni iniettabili è disponibile in una fiala di vetro trasparente di tipo I, sigillata per fusione.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Targosid è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI contiene un principio attivo noto con profilo di sicurezza ed efficacia ben conosciuto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Targosid è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista clinico.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Importanti Rischi identificati | Reazione di ipersensibilità grave inclusi  angioedema e shock anafilattico |
| Trombocitopenia |
| Insufficienza renale |
| Ototossicità |
| Reazioni cutanee gravi (Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di  Stevens-Johnson e dermatite esfoliativa) |
| Sindrome dell’uomo rosso |
| Importanti Rischi Potenziali | Danno al feto (es. ototossicità/ nefrotossicità) |
| Sviluppo di ceppi batterici resistenti |
| Informazioni mancanti | Sicurezza di dose di carico di 24 mg/Kg/day |
| Uso in allattamento |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è sottoposto a “monitoraggio addizionale”: agli operatori sanitari è richiesto di raccogliere informazioni sulla sicurezza del medicinale perché venga confermato che il profilo beneficio/rischio si mantenga favorevole.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

In accordo alla linea guida sulla bioequivalenza *‘Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence’*, non è richiesto uno studio di bioequivalenza perché TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI e il medicinale di riferimento Targosid sono entrambi disponibili come soluzione acquosa per uso parenterale o orale e contengono la stessa sostanza attiva alla medesima concentrazione. L’equivalenza è considerata adeguatamente dimostrata sulla base di studi di confronto delle caratteristiche chimico-fisiche e del profilo di impurezze della TEICOPLANINA BRUNO FARMACEUTICI e del medicinale di riferimento Targosid. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).