

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 400 mg.

După reconstituire, 1 ml soluție conține oritavancin 10 mg.

După diluare, 1 ml soluție perfuzabilă conține oritavancin 1,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tenkasi este indicat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (IBAPSC) la adulți și copii cu vârsta de 3 luni și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.)

Se vor avea în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

1 200 mg administrate ca doză unică în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 3 ore.

Copii cu vârsta de 3 luni până la < 18 ani

15 mg/kg administrate ca doză unică în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 3 ore (maxim 1 200 mg).

Pentru un exemplu relevant, consultați tabelul 1 și pct. 6.6 pentru detalii suplimentare

Tabelul 1: 15 mg/kg greutate corporală: perfuzie 3 ore (concentrația 1,2 mg/ml)

| Greutatea pacientului (kg) | Doza calculată de oritavancin (mg) | Volum total de perfuzare (ml) | Volum de oritavancin reconstituit (ml) | Volum soluție glucoză 5% de adăugat în punga de administrare IV (ml) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| 5 | 75 | 62,5 | 7,5 | 55 |
| 10 | 150 | 125 | 15 | 110 |
| 15 | 225 | 187,5 | 22,5 | 165 |
| 20 | 300 | 250 | 30 | 220 |

| | | | | |
|----|-----|-------|------|-----|
| 25 | 375 | 312,5 | 37,5 | 275 |
| 30 | 450 | 375 | 45 | 330 |
| 35 | 525 | 437,5 | 52,5 | 385 |
| 40 | 600 | 500 | 60 | 440 |

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date foarte limitate la pacienții cu insuficiență renală severă. Insuficiența renală nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la oritavancin (vezi pct. 5.2), totuși se recomandă prudență la prescrierea oritavancin la pacienții cu insuficiență renală severă. Oritavancin nu este îndepărtat din sânge prin procedurile de hemodializă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh, clasa B) (vezi pct. 5.2). Nu a fost evaluată farmacocinetica oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh, clasa C), cu toate acestea, pe baza parametrilor farmacocinetici, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică severă să aibă un impact asupra expunerii la oritavancin. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei, chiar dacă se recomandă prudență la prescrierea oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea oritavancin la copii cu vârsta < 3 luni nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1200 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.
- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili.

Urmăriți cu atenție doza recomandată (vezi pct. 4.2) și instrucțiunile recomandate pentru reconstituirea și diluarea Tenkasi 400 mg înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Fiecare dintre cele trei flacoane de 400 mg trebuie să fie reconstituite cu 40 ml apă pentru preparate injectabile (API). Soluțiile reconstituite trebuie extrase și apoi adăugate într-o pungă cu 1 000 ml glucoză 5% pentru o perfuzare intravenoasă cu durata de 3 ore (vezi pct. 6.6).

Pentru diluare, trebuie utilizată numai soluție glucoză 5%. Soluția de clorură de sodiu nu trebuie utilizată pentru diluare (vezi pct. 6.2).

Pentru informații relevante legate de celălalt medicament cu oritavancin, vedeți Tenkasi 1 200 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea heparinei sodice nefracționate pe cale intravenoasă este contraindicată timp de 120 ore (5 zile) după administrarea de oritavancin întrucât este posibil ca rezultatele testului aPTT (timpul de

tromboplastină parțial activată) să rămână fals ridicat timp de până la 120 ore după administrarea de oritavancin (vezi pct. 4.4. și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave la oritavancin, inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate acute pe parcursul administrării perfuziei cu oritavancin, oritavancin trebuie întrerupt imediat, urmând a se institui măsuri suportive corespunzătoare.

Nu sunt disponibile date privind reactivitatea încrucișată dintre oritavancin și alte glicopeptide, inclusiv vancomicină. Înainte de utilizarea oritavancin, este important să faceți o anamneză atentă privind eventuale reacții de hipersensibilitate anterioare la glicopeptide (de exemplu vancomicină, telavancină). Datorită posibilității apariției hipersensibilității încrucișate, pe parcursul administrării perfuziei și după aceasta se vor monitoriza cu atenție pacienții cu istoric de hipersensibilitate la glicopeptide.

Reacții asociate perfuziei

Oritavancin se administrează în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 3 ore, pentru a reduce la minim riscul apariției reacțiilor asociate perfuziei. Perfuziile intravenoase cu oritavancin pot cauza reacții precum eritem la nivelul superior al trunchiului, urticarie, prurit și/sau erupție cutanată. Reacții asociate perfuziei, caracterizate prin dureri toracice, disconfort toracic, frisoane, tremor, dureri de spate, dureri de gât, dispnee, hipoxie, dureri abdominale și febră au fost observate la utilizarea oritavancin, inclusiv după administrarea a mai mult de o doză de oritavancin în timpul unei singure cure terapeutice. În cazul apariției unor reacții, oprirea sau încetinirea perfuziei poate avea drept rezultat remisia acestor simptome (vezi pct. 4.8).

Necesitatea de medicamente antibacteriene adiționale

Oritavancin este activ numai împotriva bacteriilor Gram-pozitiv (vezi pct. 5.1). În infecțiile mixte, unde se suspectează prezența bacteriilor Gram-negativ și/sau a anumitor tipuri de bacterii anaerobe, oritavancin se va co-administra cu medicamentul(medicamentele) antibacterian(antibacteriene) corespunzător(corespunzătoare).

Utilizarea concomitentă de warfarină

S-a demonstrat că oritavancin prelungeste în mod artificial timpul de protrombină (PT) și raportul normalizat internațional (INR) timp de până la 12 ore, făcând ca monitorizarea efectului anticoagulant al warfarinei să fie nesigură timp de până la 12 ore după administrarea dozei de oritavancin.

Interferența cu valoarea testelor de coagulare

S-a demonstrat că oritavancin interferează cu anumite teste de coagulare efectuate în laborator (vezi pct. 4.3 și 4.5). S-a demonstrat despre concentrațiile de oritavancin aflate în sângele pacienților după administrarea unei doze unice că prelungesc în mod artificial:

- aPTT timp de până la 120 ore,
- PT și INR timp de până la 12 ore,
- timpul de coagulare activat (ACT) timp de până la 24 ore,
- timpul de coagulare cu siliciu (Silica Clot Time, SCT) timp de până la 18 ore, și
- testul pentru timpul de acțiune al veninului de viperă Russell diluat (dRVVT) timp de până la 72 ore.

Aceste efecte rezultă din legarea oritavancin de reactivii fosfolipidici care activează coagularea în testele de coagulare frecvent utilizate în laborator și prevenirea acțiunii acestor reactivi. În cazul pacienților care necesită monitorizarea aPTT în cele 120 ore după administrarea dozei de oritavancin, se va avea în vedere un test de coagulare non-dependent de fosfolipide, cum este analiza factorului Xa (cromogenică), sau un anticoagulant alternativ care nu necesită monitorizarea aPTT.

Analiza cromogenică a factorului Xa, testul pentru timpul de trombină (TT) și testele utilizate pentru diagnosticarea trombocitopeniei induse de heparină (HIT) nu sunt afectate de oritavancin. *In vitro*, o doză de oritavancin de 46,6 μg/ml nu a afectat un test pentru rezistența la proteina C activată (APCR), ceea ce sugerează o probabilitate mică ca oritavancin să interfereze cu acest test. Cu toate acestea, APCR este un test bazat pe fosfolipide și nu poate fi exclusă posibilitatea ca oritavancin în concentrații mai mari, care pot apărea în timpul utilizării clinice, să interfereze cu acest test.

În studiile non-clinice și clinice nu a fost observat niciun efect al oritavancin asupra sistemului de coagulare *in vivo*.

Diareea asociată *Clostridioides difficile*

Cazuri de colită asociată medicamentelor antibacteriene și colită pseudomembranoasă au fost raportate pentru oritavancin, acestea putând varia în severitate de la diaree ușoară la diaree potențial letală. Este deci important a se avea în vedere acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree ulterior administrării de oritavancin (vezi pct. 4.8). Într-un astfel de caz se va avea în vedere luarea de măsuri suportive, împreună cu administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile*.

Suprainfecție

Utilizarea medicamentelor antibacteriene poate crește riscul de dezvoltare excesivă a microorganismelor non-sensibile. În caz de suprainfecție, se vor lua măsurile necesare.

Osteomielită

În studiile clinice de faza 3 vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, au fost raportate mai multe cazuri de osteomielită în brațul tratat cu oritavancin decât în brațul tratat cu vancomicină. (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca după administrarea de oritavancin pacienții să fie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor osteomielitei. Dacă osteomielitea este suspectată sau diagnosticată, se va institui terapia antibacteriană alternativă corespunzătoare.

Abces

În studiile clinice de faza 3, a fost raportat un număr ușor mai ridicat de abcese noi atribuite tratamentului în brațul tratat cu oritavancin, comparativ cu brațul tratat cu vancomicină (4,6%, comparativ cu 3,4%) (vezi pct. 4.8). În cazul apariției de abcese noi atribuite tratamentului, se vor lua măsurile corespunzătoare.

Limitările datelor clinice

În cele două studii clinice principale vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, tipurile de infecții tratate au fost limitate la celulită, abcese și infecții ale plăgilor. Nu au fost studiate alte tipuri de infecții. Există o experiență limitată în studii clinice la pacienți cu bacteriemie, afecțiune vasculară periferică sau neutropenie, pacienți imunocompromiși, pacienți cu vârsta > 65 ani, pacienți cu insuficiență renală severă și în ceea ce privește infecțiile cauzate de *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe metabolizate de citocromul P450

Un studiu tip screening privind interacțiunile dintre medicamente, realizat la voluntari sănătoși (n=16), a evaluat administrarea concomitentă a unei doze unice de 1 200 mg de oritavancin cu substraturi de probă pentru mai multe enzime CYP450. S-a descoperit că oritavancin este un inhibitor slab, nespecific (CYP2C9 și CYP2C19) și un inductor slab (CYP3A4 și CYP2D6) a mai multe izoforme CYP.

Se recomandă prudență în administrarea oritavancin concomitent cu alte medicamente cu fereastră terapeutică îngustă, care sunt metabolizate predominant de una dintre enzimele CYP450 afectate (de exemplu warfarină), întrucât co-administrarea poate crește (de exemplu în cazul substraturilor CYP2C9) sau reduce (de exemplu în cazul substraturilor CYP2D6) concentrațiile medicamentului cu interval terapeutic îngust. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate sau lipsă

de eficacitate dacă li s-a administrat oritavancin în timp ce luau un compus potențial afectat (de exemplu pacienții trebuie monitorizați pentru semne de sângerare, dacă utilizează concomitent oritavancin și warfarină) (vezi pct. 4.4). A fost realizat un studiu la 36 subiecți sănătoși pentru evaluarea efectului de interacțiune medicamentoasă al unei doze unice de 1 200 mg oritavancin asupra farmacocineticii S-warfarinei după administrarea unei doze unice. Farmacocinetica S-warfarinei a fost evaluată după administrarea unei doze unice de warfarină 25 mg, administrată în monoterapie, sau administrată la început, la 24 sau 72 ore după o doză unică de 1 200 mg oritavancin. Rezultatele nu au indicat niciun efect al oritavancin asupra ASC și C_{max} ale S-warfarinei.

Interacțiunile dintre medicament și testele de laborator (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Oritavancin se leagă de reactivii fosfolipidici care activează coagularea în testele de coagulare frecvent utilizate în laborator și previne acțiunea acestor reactivi. Concentrațiile de oritavancin obținute în sânge după administrarea unor doze de 1 200 mg pot produce valori crescute în mod artificial ale anumitor teste efectuate în laborator (vezi Tabelul 1).

Tabelul 2: Teste de coagulare afectate de oritavancin

| Test | Durata interferenței |
|---|----------------------|
| Timpul de protrombină (PT) | Până la 12 ore |
| Raportul normalizat internațional (INR) | Până la 12 ore |
| Timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) | Până la 120 ore |
| Timpul de coagulare activat (ACT) | Până la 24 ore |
| Timpul de coagulare cu siliciu (SCT) | Până la 18 ore |
| Timpul de acțiune al veninului de viperă Russell diluat (DRVVT) | Până la 72 ore |

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea oritavancin la femeile gravide sunt inexistente sau limitate rezultate provenind de la mai puțin de 300 sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tenkasi în timpul sarcinii, exceptând cazul în care starea clinică a femeii necesită tratament cu oritavancin.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția oritavancin în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă oritavancin/metaboliții sunt excretați în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe /de a se abține de la tratamentul cu Tenkasi, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al oritavancin asupra fertilității, nici la cele mai ridicate concentrații administrate. Cu toate acestea, nu există date privind efectele oritavancin asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tenkasi are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate apărea o stare de amețală, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ($\geq 5\%$) au fost: greață, reacții de hipersensibilitate, reacții la locul de administrare a perfuziei și cefalee. Cea mai frecventă reacție adversă gravă raportată a fost celulita (1,1%). Cele mai frecvent raportate motive pentru oprirea tratamentului au fost celulita (0,4%) și osteomielița (0,3%). Pacienții de sex feminin au prezentat o rată de raportare a reacțiilor adverse mai ridicată decât pacienții de sex masculin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la oritavancin din studiile clinice de faza 3 cu oritavancin vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate grupate, descrise conform clasificării pe sisteme, organe și aparate.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse pe sisteme, organe și aparate

| Sistem Organ Aparat | Frecvență | Reacții adverse |
|---|--------------------------|--|
| Infecții și infestări | | |
| | Frecvente | Celulită, abces (la nivelul membrelor și țesutului subcutanat) |
| | Mai puțin frecvente | Osteomieliță |
| Tulburări hematologice și limfatice | | |
| | Frecvente | Anemie |
| | Mai puțin frecvente | Eozinofilie, trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | |
| | Mai puțin frecvente | Hipersensibilitate (vezi pct. 4.3 și 4.4.), reacții anafilactice |
| | Cu frecvență necunoscută | Șoc anafilactic |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | |
| | Mai puțin frecvente | Hipoglicemie, hiperuricemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |
| | Frecvente | Cefalee, amețeli |
| | Rare | Tremor* |
| Tulburări cardiace | | |
| | Frecvente | Tahicardie |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | |
| | Mai puțin frecvente | Bronhospasm, wheezing, dispnee |
| | Rare | Hipoxie* |
| Tulburări gastro-intestinale | | |
| | Frecvente | Greață, vărsături, diaree, constipație |
| | Mai puțin frecvente | Dureri abdominale* |
| Tulburări hepatobiliare | | |
| | Frecvente | Test anormal al funcției hepatice (alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferaza crescută) |

| | | |
|---|---------------------|--|
| | Mai puțin frecvente | Bilirubină sanguină crescută |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | |
| | Frecvente | Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit |
| | Mai puțin frecvente | Vasculită leucocitoclastică, angioedem, eritem polimorf, hiperemie facială tranzitorie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | |
| | Frecvente | Mialgie |
| | Mai puțin frecvente | Tenosinovită |
| | Rare | Dureri de spate*, dureri de gât* |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | |
| | Frecvente | Reacții la locul de administrare a perfuziei** |
| | Mai puțin frecvente | Dureri toracice*, pirexie* |
| | Rare | Disconfort toracic*, frisoane* |

*Aceste reacții pot fi asociate perfuziei (vezi pct. 4.4)

** Reacțiile la locul de administrare a perfuziei includ: flebită la locul de administrare a perfuziei, eritem la locul de administrare a perfuziei, extravazare, indurație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, edem periferic

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copiii și adolescenți este bazată pe datele dintr-un studiu în care la 38 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani cu infecție bacteriană cu germeni Gram pozitiv suspectată sau confirmată s-a administrat Tenkasi. În general, profilul de siguranță la acești 38 pacienți a fost similar cu cel observat la populația adultă. Următoarele reacții adverse care nu au fost raportate în Tabelul 3 pentru pacienții adulți, au fost observate la cel mult 1 copil: iritabilitate, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (tranzitorie, asimptomatică și neasociată cu alte modificări ale ECG), colită cu *Clostridioides difficile* (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În programul clinic cu 3 017 subiecți tratați cu oritavancin nu s-a înregistrat niciun caz de supradozaj accidental cu oritavancin.

Oritavancin nu este îndepărtat din sânge prin procedurile de hemodializă. În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri suportive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, antibacteriene glicopeptidice, cod ATC: J01XA05

Mecanism de acțiune

Oritavancin are trei mecanisme de acțiune: (i) inhibarea etapei de transglicozilare (polimerizare) a biosintezei peretelui celular prin legarea de peptida stem a precursorilor peptidoglicanului; (ii) inhibarea etapei de transpeptidare (legare încrucișată) a biosintezei peretelui celular prin legarea de

segmentele de legătură ale peptidelor; și (iii) afectarea integrității membranei bacteriene, ducând la depolarizare, permeabilizare, și moarte celulară rapidă.

Rezistență

Organismele Gram-negative sunt rezistente intrinsec la toate glicopeptidele, inclusiv la oritavancin.

Rezistența la oritavancin a fost observată *in vitro* la izolatele rezistente la vancomicină de *Staphylococcus aureus*. Nu există o rezistență încrucișată cunoscută între oritavancin și clasele de antibiotice non-glicopeptidice.

Oritavancin a demonstrat o activitate *in vitro* redusă împotriva anumitor germeni Gram-pozitiv din genul *Lactobacillus*, *Leuconostoc* și *Pediococcus*, care au rezistență intrinsecă la glicopeptide.

Valorile critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt:

Tabelul 4: Criteriile de interpretare a sensibilității pentru oritavancin

| Grupa de organisme | Valorile critice ale CMI (mg/l) | |
|--|---------------------------------|-------|
| | S ≤ | R > |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (grup A, B, C, G) | 0,25 | 0,25 |
| Streptococii din grupul viridans (numai grupul <i>S. anginosus</i>) | 0,25 | 0,25 |

S = Sensibil, R = Rezistent

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

S-a evidențiat că raportul dintre aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a oritavancin pentru organismul infecțios este parametrul care se corelează cel mai bine cu eficacitatea.

Eficacitate clinică împotriva patogenilor specifici

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea împotriva următorilor patogeni, sensibili la oritavancin *in vitro*.

Microorganisme Gram-pozitiv:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (include *S. anginosus*, *S. intermedius*, și *S. constellatus*)

Activitate antibacteriană împotriva altor patogeni relevanți

Nu a fost demonstrată eficacitatea clinică împotriva următorilor patogeni, deși studii *in vitro* sugerează că aceștia ar fi sensibili la oritavancin în absența mecanismelor de rezistență dobândite:

- Streptococi beta-hemolitici de grup G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Copii și adolescenți

Tenkasi a fost evaluat la copiii și adolescenții cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (IBAPSC) într-un studiu de fază 1, deschis, multicentric care a inclus 38 pacienți cu vârsta de

la 3 luni la < 18 ani cărora li s-a administrat oritavancin. Obiectivul studiului a fost să evalueze farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea administrării unei perfuzii intravenoase (IV) cu oritavancin la pacienții cu o infecție bacteriană cu germeni Gram-pozitiv suspectată sau confirmată cărora li se administrează terapie standard cu antibiotic sau la pacienții cărora li se administrează profilaxie antibiotică perioperatorie. Criteriul principal de evaluare a fost aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC); criteriile secundare au inclus evaluarea siguranței și alți parametri farmacocinetici.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tenkasi la copii cu vârsta de la 0 până la < 3 luni în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Oritavancin a demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze de până la 1 200 mg. Media (\pm SD) concentrației maxime (C_{max}) de oritavancin și ASC_{0-72} la pacienții cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate cărora li s-a administrat o doză unică de 1 200 mg este de 112 (\pm 34,5) μ g/ml, și respectiv de 1 470 (\pm 582) μ g•h/ml.

Distribuție

Oritavancin se leagă în proporție de 85% de proteinele plasmatice umane. Pe baza analizei farmacocinetice a populației, volumul de distribuție total mediu al populației a fost estimat ca fiind de aproximativ 87,6 l, ceea ce indică că oritavancin este distribuit extensiv în țesuturi.

Expunerile (ASC_{0-24}) la oritavancin din lichidul din veziculele cutanate au reprezentat 20% din cele din plasmă după o doză unică de 800 mg administrată subiecților sănătoși.

Metabolizare

Nu au fost observați metaboliți în plasma sau în bila câinilor și șobolanilor tratați cu oritavancin. În plus, studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au indicat că oritavancin nu este metabolizat.

Eliminare

Nu au fost realizate studii de echilibru al masei la om. La om, sub 1% până la 5% din doză a fost recuperată ca substanță activă inițială în fecale și respectiv urină după 2 săptămâni de recoltare, indicând că oritavancin este excretat lent, nemodificat.

Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al oritavancin este de 245 ore (14,9% CV) având la bază analiza farmacocinetică a populației de pacienți cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, care au utilizat o singură doză de 1 200 mg. Clearance-ul mediu total la populație este estimat ca fiind de 0,445 l/h (27,2% CV).

Într-o analiză farmacocinetică a populației, a fost identificată o relație între înălțime și clearance, clearance-ul crescând odată cu creșterea înălțimii. Nu este necesară modificarea dozei în funcție de înălțime.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica oritavancin a fost examinată în cadrul studiilor clinice de faza 3 vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate pe pacienți cu funcție renală normală, $CrCL \geq 90$ ml/min (n=213), insuficiență renală ușoară, $CrCL 60-89$ ml/min (n=59), insuficiență renală moderată, $CrCL 30-59$ ml/min (n=22) și insuficiență renală severă $CrCL < 30$ ml/min (n=3). Analiza farmacocinetică a populației a arătat că insuficiența renală nu are efecte clinice relevante asupra

expunerii la oritavancin. Nu au fost realizate studii speciale la pacienții ce efectuează ședințe de dializă.

Ajustarea dozei de oritavancin nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, în timp ce datele despre insuficiența renală severă sunt prea limitate pentru a putea face recomandări legate de ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica oritavancin a fost evaluată în cadrul unui studiu realizat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh, clasa B, n=20), și comparată cu rezultatele obținute la subiecți sănătoși (n=20) corespunzători ca sex, vârstă și greutate. Nu au existat modificări relevante în farmacocinetica oritavancin la subiecți cu insuficiență hepatică moderată.

Ajustarea dozei de oritavancin nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu a fost evaluată farmacocinetica oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Efectele vârstei, greutății, sexului și rasei

Analiza farmacocinetică a populației din cadrul studiilor clinice de faza 3 cu doză unică vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate la pacienți a arătat că sexul, vârsta, greutatea și rasa nu au efecte clinice relevante asupra expunerii la oritavancin. Ajustarea dozelor nu este necesară la aceste subpopulații.

Copii și adolescenți

Analiza farmacocinetică compartimentală populațională a arătat că o doză de 15 mg/kg a produs o ASC_{0-72} medie, derivată din modelare, care a fost încadrată în intervalul țintă pentru adulți (965 - 2095 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$) pentru toate grupurile de copii simulate, cu intervalul de vârstă de la 3 luni la < 18 ani (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Parametri farmacocinetici derivați din modelare ai oritavancin [(SD) medie] pentru copii și adulți folosind analiza farmacocinetică populațională

| <i>Populația</i> | <i>ASC₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\times\text{oră/ml}$) (SD) medie</i> | <i>C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) (SD) medie</i> |
|------------------------------|--|---|
| Adulți | 1530 (565) | 138 (31,7) |
| 12 până la < 18 ani | 2065,5 (408,23) | 117,0 (25,09) |
| 6 până la < 12 ani | 1766,9 (362,66) | 107,4 (22,73) |
| 2 până la < 6 ani | 1556,6 (319,32) | 102,5 (21,11) |
| De la 3 luni până la < 2 ani | 1456,6 (309,24) | 103,0 (21,19) |

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalul efect advers al administrării de oritavancin la șobolani și câini a fost acumularea, asociată dozei, de granule eozinofile în macrofagele tisulare, inclusiv în hepatocite, celulele epiteliale din cortexul renal, celulele adrenale și macrofagele din sistemul reticulo-endotelial. Apariția granulelor eozinofile nu s-a produs după administrarea dozei unice, și *in vitro* nu a afectat în mod semnificativ funcția macrofagelor congenitale la valorile intracelulare anticipate în urma unei doze unice de 1 200 mg.

Creșteri moderate, asociate dozei, ale enzimelor hepatice (alanin transaminaza și aspartat transaminaza) au fost observate la șobolani și câini și demonstrate a fi reversibile la încetarea tratamentului. Modificări biochimice asociate funcției renale, inclusiv scăderi ale greutății specifice a urinei și pH-ului și creșteri ușoare ale azotului ureic sanguin, precum și creșteri sporadice ale creatininei, au fost prezente atât la șobolan, cât și la câine, după un tratament de două săptămâni. Hematopoieza extramedulară la nivelul splinei a fost observată la șobolani. Acest rezultat histopatologic a fost înregistrat în corelație cu mărirea și creșterea greutății splinei. Pe baza ASC,

expunerea la șobolani, la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL), a fost mai coborâtă, mergând până la cu puțin mai ridicată decât expunerea la om.

Reacții la perfuzie asemănătoare celor date de histamină, apărute imediat sau la puțin timp după administrarea dozei de oritavancin, s-au produs atât la șobolani cât și la câini. Aceste reacții au fost asociate cu mortalitate la doze mai mici la șobolanii masculi decât la șobolanii femele în studiile cu doză unică; aceste diferențe asociate sexelor nu au fost însă observate la alte specii. Studii neonatale de 30 zile la șobolani și câini au demonstrat aceleași efecte asupra țesuturilor ca și cele observate la animalele adulte, inclusiv sensibilitate la reacțiile la perfuzie asemănătoare celor date de histamină mediate de oritavancin. S-a observat că mortalitatea neonatală la șobolani s-a produs la valori ale dozei ușor mai coborâte decât mortalitatea adultă.

O baterie de teste *in vitro* și *in vivo* standard privind potențialul genotoxic nu a evidențiat rezultate clinice semnificative. Nu au fost realizate studii de lungă durată la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al oritavancin.

Atunci când a fost administrat intravenos la doze de până la 30 mg/kg, oritavancin nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă a șobolanilor masculi și femele. Studiile la șobolani și iepuri gestați nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Nu a fost demonstrat transferul transplacentar al oritavancin la șobolanii gestați. Pe baza ASC, expunerea la șobolani, la NOAEL, a fost mai mică până la cu puțin mai ridicată decât expunerea la om.

După administrarea unei singure perfuzii intravenoase la șobolanii aflați în perioada de lactație, oritavancin marcat radioactiv cu ¹⁴C a fost excretat în lapte și absorbit de puii alăptați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu pentru diluare, întrucât este incompatibilă cu concentrația de oritavancin 400 mg și poate cauza precipitarea medicamentului. Ca urmare, nu se vor adăuga alte substanțe, aditivi sau alte medicamente mixate în soluție de clorură de sodiu pentru administrare intravenoasă în flacoanele cu oritavancin pentru o singură utilizare, și nu se vor perfuza simultan prin aceeași linie de perfuzie sau printr-un port intravenos comun. În plus, este posibil ca medicamentele formulate la un pH bazic sau neutru să fie incompatibile cu oritavancin (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioadă de valabilitate

4 ani

După reconstituire

Soluția reconstituită va fi diluată imediat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 50 mg/ml (5%).

După diluare

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în

mod normal, nu trebuie să depășească 12 ore la 25 °C și 24 ore la 2-8 °C după diluarea într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane pentru o singură utilizare, de 50 ml, din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc și capac din aluminiu fără filet.

Cutie cu 3 flacoane individuale.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură administrare. Se recomandă ca Tenkasi să fie preparat folosind tehnici aseptice.

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1 200 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.
- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili.

Urmați cu atenție instrucțiunile recomandate pentru fiecare medicament.

Trei flacoane Tenkasi 400 mg trebuie reconstituite și diluate pentru a prepara o singură doză intravenoasă de 1 200 mg.

Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie diluat cu glucoză 5% într-o pungă de perfuzie intravenoasă înainte de utilizare. Atât soluția reconstituită, cât și soluția diluată pentru perfuzie, trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la galben pal. După reconstituire, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se asigura absența particulelor.

Adulți

Reconstituire:

- Pentru a reconstitui fiecare flacon și a obține 10 mg/ml de soluție pe flacon se vor adăuga 40 ml de apă pentru preparate injectabile utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Fiecare flacon trebuie rotit ușor pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii de Tenkasi.

Diluare: Pentru administrarea unei doze unice de 1 200 mg perfuzie intravenoasă trebuie diluate trei flacoane reconstituite. Pentru diluare se vor utiliza numai pungi de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%. Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu pentru diluare (vezi pct. 6.2).

Diluare:

- Scoateți și eliminați 120 ml dintr-o pungă de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% de 1 000 ml.
- Scoateți 40 ml din fiecare dintre cele trei flacoane reconstituite și adăugați-le în punga de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% pentru a aduce volumul pungii la 1 000 ml. Se va

obține o concentrație de oritavancin de 1,2 mg/ml. Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizate pungi din PP (polipropilenă) sau PVC (clorură de polivinil).

Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta de la 3 luni până la < 18 ani)

Calculați doza necesară de oritavancin luând în calcul greutatea pacientului (o singură perfuzie intravenoasă de 15 mg/kg administrată pe parcursul a 3 ore).

Determinați numărul de flacoane de oritavancin care sunt necesare pacientului (fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 400 mg).

Reconstituire:

- Pentru a reconstitui fiecare flacon și a obține 10 mg/ml de soluție pe flacon, se vor adăuga 40 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Fiecare flacon trebuie rotit ușor, pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii.

Diluare: pentru diluare se vor utiliza numai pungi de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%. Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu pentru diluare (vezi pct. 6.2).

Diluare:

Scoateți volumul necesar de oritavancin utilizând o seringă sterilă și adăugați-l în punga de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% (vezi tabelul 6 pentru un exemplu relevant)

Tabelul 6: 15 mg/kg oritavancin:perfuzie 3 ore (concentrația 1,2 mg/ml)

| Greutatea pacientului (kg) | Doza calculată de oritavancin (mg) | Volum total de perfuzare (ml) | Volum de oritavancin reconstituit (ml) | Volum de soluție glucoză 5% de adăugat în punga de administrare IV (ml) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| 5 | 75 | 62,5 | 7,5 | 55 |
| 10 | 150 | 125 | 15 | 110 |
| 15 | 225 | 187,5 | 22,5 | 165 |
| 20 | 300 | 250 | 30 | 220 |
| 25 | 375 | 312,5 | 37,5 | 275 |
| 30 | 450 | 375 | 45 | 330 |
| 35 | 525 | 437,5 | 52,5 | 385 |
| 40 | 600 | 500 | 60 | 440 |

Calcul

1) Folosiți greutatea reală a pacientului – ROTUNJIȚI NUMAI LA CEL MAI APROPIAT NUMĂR ÎNTREG

2) Doza: Greutatea (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (Doza Maximă 1 200 mg)

3) Volumul total de perfuzare: Doza (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Volumul de oritavancin reconstituit: Doza (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) Volumul de soluție glucoză 5% de adăugat în perfuzia intravenoasă: Volumul total de perfuzare (C) – Volumul de oritavancin reconstituit (D) = _____ ml

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru informații relevante legate de celălalt medicament cu oritavancin, vedeți Tenkasi 1 200 mg.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/989/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19/03/2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13/01/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenkasi 1 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 1 200 mg.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține oritavancin 30 mg.

După diluare, 1 ml de soluție perfuzabilă conține oritavancin 4,8 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține hidroxipropilbetadex 2 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere albă până la aproape albă sau roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tenkasi este indicat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (IBAPSC) la adulți. (Vezi pct. 4.4 și 5.1.)

Se vor avea în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

1 200 mg administrate ca doză unică în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 1 oră.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date foarte limitate la pacienții cu insuficiență renală severă. Insuficiența renală nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la oritavancin (vezi pct. 5.2); totuși se recomandă prudență la prescrierea oritavancin la pacienții cu insuficiență renală severă. Oritavancin nu este îndepărtat din sânge prin procedurile de hemodializă. Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) este eliminată aproape exclusiv prin rinichi prin filtrare glomerulară; farmacocinetica acesteia la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost evaluată.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh, clasa B) (vezi pct. 5.2). Nu a fost evaluată farmacocinetica oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh, clasa C), cu toate acestea, pe baza parametrilor farmacocinetici, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică severă să aibă un impact asupra expunerii la oritavancin. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei, chiar dacă se recomandă prudență la prescrierea oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea oritavancin la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 1 200 mg și Tenkasi 400 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.
- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili.

Urmăriți cu atenție doza recomandată (vezi pct. 4.2) și instrucțiunile recomandate pentru reconstituirea și diluarea Tenkasi 1 200 mg înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Flaconul de 1 200 mg trebuie reconstituit mai întâi cu 40 ml apă pentru preparate injectabile (API). Soluția reconstituită trebuie extrasă și apoi adăugată într-o pungă cu 250 ml glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzarea intravenoasă cu durata de 1 oră (vezi pct. 6.2 și 6.6).

Pentru informații relevante legate de celălalt medicament cu oritavancin, vedeți Tenkasi 400 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea heparinei sodice nefracționate pe cale intravenoasă este contraindicată timp de 120 ore (5 zile) după administrarea de oritavancin întrucât este posibil ca rezultatele testului aPTT (timpul de tromboplastină parțial activată) să rămână fals ridicate timp de până la 120 ore după administrarea de oritavancin (vezi pct. 4.4. și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave la oritavancin, inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic. În cazul apariției unei reacții de hipersensibilitate acute pe parcursul administrării perfuziei cu oritavancin, oritavancin trebuie întrerupt imediat, urmând a se institui măsuri suportive corespunzătoare.

Nu sunt disponibile date privind reactivitatea încrucișată dintre oritavancin și alte glicopeptide, inclusiv vancomicină. Înainte de utilizarea oritavancin, este important să faceți o anamneză atentă privind eventuale reacții de hipersensibilitate anterioare la glicopeptide (de exemplu vancomicină, telavancină). Datorită posibilității apariției hipersensibilității încrucișate, pe parcursul administrării perfuziei și după aceasta se vor monitoriza cu atenție pacienții cu istoric de hipersensibilitate la glicopeptide.

Reacții asociate perfuziei

Oritavancin se administrează în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 1 oră, pentru a reduce la minim riscul apariției reacțiilor asociate perfuziei. Perfuziile intravenoase cu oritavancin pot cauza reacții precum eritem la nivelul superior al trunchiului, urticarie, prurit și/sau erupție cutanată. Reacții asociate perfuziei, caracterizate prin dureri toracice, disconfort toracic, frisoane, tremor, dureri de spate, dureri de gât, dispnee, hipoxie, dureri abdominale și febră au fost observate la utilizarea oritavancin, inclusiv după administrarea a mai mult de o doză de oritavancin în timpul unei singure cure terapeutice. În cazul apariției unor reacții, oprirea sau încetinirea perfuziei poate avea drept rezultat remisia acestor simptome (vezi pct. 4.8).

Insuficiența renală

Agentul de solubilizare HPβCD se excretă în urină. Clearance-ul HPβCD poate fi redus la pacienții cu insuficiență renală. Semnificația clinică a acestei informații este necunoscută.

Necesitatea de medicamente antibacteriene adiționale

Oritavancin este activ numai împotriva bacteriilor gram-pozitive (vezi pct. 5.1). În infecțiile mixte, unde se suspectează prezența bacteriilor gram-negative și/sau a anumitor tipuri de bacterii anaerobe, oritavancin se va co-administra cu medicamentul(medicamentele) antibacterian(antibacteriene) corespunzător(corespunzătoare).

Utilizarea concomitentă de warfarină

S-a demonstrat că oritavancin prelungește în mod artificial timpul de protrombină (PT) și raportul normalizat internațional (INR) timp de până la 12 ore, făcând ca monitorizarea efectului anticoagulant al warfarinei să fie nesigură timp de până la 12 ore după administrarea dozei de oritavancin.

Interferența cu valoarea testelor de coagulare

S-a demonstrat că oritavancin interferează cu anumite teste de coagulare efectuate în laborator (vezi pct. 4.3 și 4.5). S-a demonstrat despre concentrațiile de oritavancin aflate în sângele pacienților după administrarea unei doze unice că prelungesc în mod artificial:

- aPTT timp de până la 120 ore,
- PT și INR timp de până la 12 ore,
- timpul de coagulare activat (ACT) timp de până la 24 ore,
- timpul de coagulare cu siliciu (Silica Clot Time, SCT) timp de până la 18 ore, și
- testul pentru timpul de acțiune al veninului de viperă Russell diluat (dRVVT) timp de până la 72 ore.

Aceste efecte rezultă din legarea oritavancin de reactivii fosfolipidici care activează coagularea în testele de coagulare frecvent utilizate în laborator și prevenirea acțiunii acestor reactivi. În cazul pacienților care necesită monitorizarea aPTT în cele 120 ore după administrarea dozei de oritavancin, se va avea în vedere un test de coagulare non-dependent de fosfolipide, cum este analiza factorului Xa (cromogenică), sau un anticoagulant alternativ care nu necesită monitorizarea aPTT.

Analiza cromogenică a factorului Xa, testul pentru timpul de trombină (TT) și testele utilizate pentru diagnosticarea trombocitopeniei induse de heparină (HIT) nu sunt afectate de oritavancin. *In vitro*, o doză de oritavancin de 46,6 μg/ml nu a afectat un test pentru rezistența la proteina C activată (APCR), ceea ce sugerează o probabilitate mică ca oritavancin să interfereze cu acest test. Cu toate acestea, APCR este un test bazat pe fosfolipide și nu poate fi exclusă posibilitatea ca oritavancin în concentrații mai mari, care pot apărea în timpul utilizării clinice, să interfereze cu acest test.

În studiile non-clinice și clinice nu a fost observat niciun efect al oritavancin asupra sistemului de coagulare *in vivo*.

Diareea asociată *Clostridioides difficile*

Cazuri de colită asociată medicamentelor antibacteriene și colită pseudomembranoasă au fost raportate pentru oritavancin, acestea putând varia în severitate de la diaree ușoară la diaree potențial letală. Este deci important a se avea în vedere acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree ulterior administrării de oritavancin (vezi pct. 4.8). Într-un astfel de caz se va avea în vedere

luarea de măsuri suportive, împreună cu administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile*.

Suprainfecție

Utilizarea medicamentelor antibacteriene poate crește riscul de dezvoltare excesivă a microorganismelor non-sensibile. În caz de suprainfecție, se vor lua măsurile necesare.

Osteomielită

În studiile clinice de faza 3 vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, au fost raportate mai multe cazuri de osteomielită în brațul tratat cu oritavancin decât în brațul tratat cu vancomicină. (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca după administrarea de oritavancin pacienții să fie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor osteomielitei. Dacă osteomielitea este suspectată sau diagnosticată, se va institui terapia antibacteriană alternativă corespunzătoare.

Abces

În studiile clinice de faza 3, a fost raportat un număr ușor mai ridicat de abcese noi atribuite tratamentului în brațul tratat cu oritavancin, comparativ cu brațul tratat cu vancomicină (4,6%, comparativ cu 3,4%) (vezi pct. 4.8). În cazul apariției de abcese noi atribuite tratamentului, se vor lua măsurile corespunzătoare.

Limitările datelor clinice

În cele două studii clinice principale vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, tipurile de infecții tratate au fost limitate la celulită, abcese și infecții ale plăgilor. Nu au fost studiate alte tipuri de infecții. Există o experiență limitată în studii clinice la pacienți cu bacteriemie, afecțiune vasculară periferică sau neutropenie, pacienți imunocompromiși, pacienți cu vârsta > 65 ani, pacienți cu insuficiență renală severă și în ceea ce privește infecțiile cauzate de *Streptococcus pyogenes*.

Excipienți

Acest medicament conține hidroxipropilbetadex 2 400 mg în fiecare flacon ceea ce este echivalent cu 9.6 mg/ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe metabolizate de citocromul P450

Un studiu tip screening privind interacțiunile dintre medicamente, realizat la voluntari sănătoși (n=16), a evaluat administrarea concomitentă a unei doze unice de 1 200 mg oritavancin cu substraturi de probă pentru mai multe enzime CYP450. S-a descoperit că oritavancin este un inhibitor slab, nespecific (CYP2C9 și CYP2C19) și un inductor slab (CYP3A4 și CYP2D6) a mai multor izoforme CYP.

Se recomandă prudență în administrarea oritavancin concomitent cu alte medicamente cu fereastră terapeutică îngustă, care sunt metabolizate predominant de una dintre enzimele CYP450 afectate (de exemplu warfarină), întrucât co-administrarea poate crește (de exemplu în cazul substraturilor CYP2C9) sau reduce (de exemplu în cazul substraturilor CYP2D6) concentrațiile medicamentului cu interval terapeutic îngust. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate sau lipsă de eficacitate dacă li s-a administrat oritavancin în timp ce luau un compus potențial afectat (de exemplu pacienții trebuie monitorizați pentru semne de sângerare, dacă utilizează concomitent oritavancin și warfarină) (vezi pct. 4.4). A fost realizat un studiu la 36 subiecți sănătoși pentru evaluarea efectului de interacțiune medicamentoasă al unei doze unice de 1 200 mg oritavancin asupra farmacocineticii S-warfarinei după administrarea unei doze unice. Farmacocinetica S-warfarinei a fost evaluată după administrarea unei doze unice de warfarină 25 mg, administrată în monoterapie, sau administrată la început, la 24 sau 72 ore după o doză unică de 1 200 mg oritavancin. Rezultatele nu au indicat niciun efect al oritavancin asupra ASC și C_{max} ale S-warfarinei.

Interacțiunile dintre medicament și testele de laborator (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Oritavancin se leagă de reactivii fosfolipidici care activează coagularea în testele de coagulare frecvent utilizate în laborator și previne acțiunea acestor reactivi. Concentrațiile de oritavancin obținute în sânge după administrarea unor doze de 1 200 mg pot produce valori crescute în mod artificial ale anumitor teste efectuate în laborator (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Teste de coagulare afectate de oritavancin

| Test | Durata interferenței |
|---|----------------------|
| Timpul de protrombină (PT) | Până la 12 ore |
| Raportul normalizat internațional (INR) | Până la 12 ore |
| Timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) | Până la 120 ore |
| Timpul de coagulare activat (ACT) | Până la 24 ore |
| Timpul de coagulare cu siliciu (SCT) | Până la 18 ore |
| Timpul de acțiune al veninului de viperă Russell diluat (DRVVT) | Până la 72 ore |

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea oritavancin la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (rezultate provenind de la mai puțin de 300 sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tenkasi în timpul sarcinii, exceptând cazul în care starea clinică a femeii necesită tratament cu oritavancin.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția oritavancin în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă oritavancin/metaboliții sunt excretați în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe /de a se abține de la tratamentul cu Tenkasi, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al oritavancin asupra fertilității, nici la cele mai ridicate concentrații administrate. Cu toate acestea, nu există date privind efectele oritavancin asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tenkasi are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Poate apărea o stare de amețală, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ($\geq 5\%$) au fost: greață, reacții de hipersensibilitate, reacții la locul de administrare a perfuziei și cefalee. Cea mai frecventă reacție adversă gravă raportată a fost

celulita (1,1%). Cele mai frecvent raportate motive pentru oprirea tratamentului au fost celulita (0,4%) și osteomieliita (0,3%). Pacienții de sex feminin au prezentat o rată de raportare a reacțiilor adverse mai ridicată decât pacienții de sex masculin.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse la oritavancin din studiile clinice de faza 3 cu oritavancin vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate grupate, descrise conform clasificării pe sisteme, organe și aparate.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse pe sisteme, organe și aparate

| Sistem Organ Aparat | Frecvență | Reacții adverse |
|---|--------------------------|--|
| Infecții și infestări | | |
| | Frecvente | Celulită, abces (la nivelul membrelor și țesutului subcutanat) |
| | Mai puțin frecvente | Osteomieliță |
| Tulburări hematologice și limfatice | | |
| | Frecvente | Anemie |
| | Mai puțin frecvente | Eozinofilie, trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | |
| | Mai puțin frecvente | Hipersensibilitate (vezi pct. 4.3 și 4.4.), reacții anafilactice |
| | Cu frecvență necunoscută | Șoc anafilactic |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | |
| | Mai puțin frecvente | Hipoglicemie, hiperuricemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |
| | Frecvente | Cefalee, amețeli |
| | Rare | Tremor* |
| Tulburări cardiace | | |
| | Frecvente | Tahicardie |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | |
| | Mai puțin frecvente | Bronhospasm, wheezing, dispnee |
| | Rare | Hipoxie* |
| Tulburări gastro-intestinale | | |
| | Frecvente | Greață, vărsături, diaree, constipație |
| | Mai puțin frecvente | Dureri abdominale* |
| Tulburări hepatobiliare | | |
| | Frecvente | Test anormal al funcției hepatice (alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferaza crescută) |
| | Mai puțin frecvente | Bilirubină sanguină crescută |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | |
| | Frecvente | Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit |
| | Mai puțin frecvente | Vasculită leucocitoclastică, angioedem, eritem polimorf, hiperemie facială tranzitorie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | |
| | Frecvente | Mialgie |
| | Mai puțin frecvente | Tenosinovită |
| | Rare | Dureri de spate*, dureri de gât* |

| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | |
|---|---------------------|--|
| | Frecvente | Reacții la locul de administrare a perfuziei** |
| | Mai puțin frecvente | Dureri toracice*, pirexie* |
| | Rare | Disconfort toracic*, frisoane* |

*Aceste reacții pot fi asociate perfuziei (vezi pct. 4.4)

**Reacțiile la locul de administrare a perfuziei includ: flebită la locul de administrare a perfuziei, eritem la locul de administrare a perfuziei, extravazare, indurație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, edem periferic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În programul clinic cu 3 017 subiecți tratați cu oritavancin nu s-a înregistrat niciun caz de supradozaj accidental cu oritavancin.

Oritavancin nu este îndepărtat din sânge prin procedurile de hemodializă. În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri suportive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, antibacteriene glicopeptidice, cod ATC: J01XA05

Mecanism de acțiune

Oritavancin are trei mecanisme de acțiune: (i) inhibarea etapei de transglicozilare (polimerizare) a biosintezei peretelui celular prin legarea de peptida stem a precursorilor peptidoglicanului; (ii) inhibarea etapei de transpeptidare (legare încrucișată) a biosintezei peretelui celular prin legarea de segmentele de legătură ale peptidelor; și (iii) afectarea integrității membranei bacteriene, ducând la depolarizare, permeabilizare, și moarte celulară rapidă.

Rezistență

Organismele Gram-negative sunt rezistente intrinsec la toate glicopeptidele, inclusiv la oritavancin.

Rezistența la oritavancin a fost observată *in vitro* la izolatele rezistente la vancomicină de *Staphylococcus aureus*. Nu există o rezistență încrucișată cunoscută între oritavancin și clasele de antibiotice non-glicopeptidice.

Oritavancin a demonstrat o activitate *in vitro* redusă împotriva anumitor organisme Gram-pozitive din genul *Lactobacillus*, *Leuconostoc* și *Pediococcus*, care sunt rezistente intrinsec la glicopeptide.

Valorile critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt:

Tabelul 3: Criteriile de interpretare a sensibilității pentru oritavancin

| Grupa de organisme | Valorile critice ale CMI |
|--------------------|--------------------------|
|--------------------|--------------------------|

| | (mg/l) | |
|--|--------|-------|
| | S ≤ | R > |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (grup A, B, C, G) | 0,25 | 0,25 |
| Streptococii din grupul viridans (numai grupul <i>S. anginosus</i>) | 0,25 | 0,25 |

S = Sensibil, R = Rezistent

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

S-a evidențiat că raportul dintre aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a oritavancin pentru organismul infecțios este parametrul care se corelează cel mai bine cu eficacitatea.

Eficacitate clinică împotriva patogenilor specifici

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea împotriva următorilor patogeni, sensibili la oritavancin *in vitro*.

Microorganisme Gram-pozitive:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (include *S. anginosus*, *S. intermedius*, și *S. constellatus*)

Activitate antibacteriană împotriva altor patogeni relevanți

Nu a fost demonstrată eficacitatea clinică împotriva următorilor patogeni, deși studii *in vitro* sugerează că aceștia ar fi sensibili la oritavancin în absența mecanismelor de rezistență dobândite:

- Streptococi beta-hemolitici de grup G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tenkasi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Oritavancin a demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze de până la 1 200 mg.

Parametrii farmacocinetici medii (\pm SD) ai medicamentelor cu oritavancin (Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și Tenkasi 1200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă) la pacienții cu IBAPSC după o singură doză de 1200 mg sunt prezentați în tabelul 4.

Tabelul 4: Parametrii farmacocinetici medii (\pm SD) după administrarea unei doze unice de 1 200 mg Tenkasi 1 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră (N=50) și Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă în perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore (N=50) la pacienții cu IBAPSC

| Parametru farmacocinetic | Tenkasi 1200 mg pulbere | Tenkasi 400 mg pulbere |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|
|--------------------------|-------------------------|------------------------|

| | pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (1 oră) Media (±SD) | pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (3 ore) Media (±SD) |
|--------------------------|---|---|
| C_{max} (μg/ml) | 148 (±43.0) | 112 (±34.5) |
| ASC_{0-72} (oră•μg/ml) | 1460 (±511) | 1470 (±582) |

C_{max} , concentrația plasmatică maximă; ASC_{0-72} , aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul 0 până la 72 ore; SD, deviația standard

Notă: pentru Tenkasi 400 mg, datele fac referire la administrarea a 3 flacoane x 400 mg

Distribuție

Oritavancin se leagă în proporție de 85% de proteinele plasmatice umane. Pe baza analizei farmacocinetice a populației, volumul de distribuție total mediu al populației a fost estimat ca fiind de aproximativ 87,6 l, ceea ce indică că oritavancin este distribuit extensiv în țesuturi.

Expunerile (ASC_{0-24}) la oritavancin din lichidul din veziculele cutanate au reprezentat 20% din cele din plasmă după o doză unică de 800 mg administrată subiecților sănătoși.

Metabolizare

Nu au fost observați metaboliți în plasma sau în bila câinilor și șobolanilor tratați cu oritavancin. În plus, studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au indicat că oritavancin nu este metabolizat.

Eliminare

Nu au fost realizate studii de echilibru al masei la om. La om, sub 1% până la 5% din doză a fost recuperată ca substanță activă inițială în fecale și respectiv urină după 2 săptămâni de recoltare, indicând că oritavancin este excretat lent, nemodificat.

Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al oritavancin este de 245 ore (14,9% CV) având la bază analiza farmacocinetică a populației de pacienți cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate, care au utilizat o singură doză de 1 200 mg. Clearance-ul mediu total la populație este estimat ca fiind de 0,445 l/h (27,2% CV).

Într-o analiză farmacocinetică a populației, a fost identificată o relație între înălțime și clearance, clearance-ul crescând odată cu creșterea înălțimii. Nu este necesară modificarea dozei în funcție de înălțime.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica oritavancin a fost examinată în cadrul studiilor clinice de faza 3 vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate pe pacienți cu funcție renală normală, $CrCL \geq 90$ ml/min (n=213), insuficiență renală ușoară, $CrCL 60-89$ ml/min (n=59), insuficiență renală moderată, $CrCL 30-59$ ml/min (n=22), și insuficiență renală severă $CrCL < 30$ ml/min (n=3). Analiza farmacocinetică a populației a arătat că insuficiența renală nu are efecte clinice relevante asupra expunerii la oritavancin. Nu au fost realizate studii speciale la pacienții ce efectuează ședințe de dializă.

Ajustarea dozei de oritavancin nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, în timp ce datele despre insuficiența renală severă sunt prea limitate pentru a putea face recomandări legate de ajustarea dozei.

Excipientul hidroxipropilbetadex este excretat în urină. Clearance-ul hidroxipropilbetadex poate fi scăzut la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica oritavancin a fost evaluată în cadrul unui studiu realizat la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh, clasa B, n=20), și comparată cu rezultatele obținute la subiecți

sănătoși (n=20) corespunzători ca sex, vârstă și greutate. Nu au existat modificări relevante în farmacocinetica oritavancin la subiecți cu insuficiență hepatică moderată.

Ajustarea dozei de oritavancin nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu a fost evaluată farmacocinetica oritavancin la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Efectele vârstei, greutății, sexului și rasei

Analiza farmacocinetică a populației din cadrul studiilor clinice de faza 3 cu doză unică vizând infecțiile bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate la pacienți a arătat că sexul, vârsta, greutatea și rasa nu au efecte clinice relevante asupra expunerii la oritavancin. Ajustarea dozelor nu este necesară la aceste subpopulații.

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalul efect advers al administrării de oritavancin la șobolani și câini a fost acumularea, asociată dozei, de granule eozinofile în macrofagele tisulare, inclusiv în hepatocite, celulele epiteliale din cortexul renal, celulele adrenale și macrofagele din sistemul reticulo-endotelial. Apariția granulelor eozinofile nu s-a produs după administrarea dozei unice, și *in vitro* nu a afectat în mod semnificativ funcția macrofagelor congenitale la valorile intracelulare anticipate în urma unei doze unice de 1 200 mg.

Creșteri moderate, asociate dozei, ale enzimelor hepatice (alanin transaminaza și aspartat transaminaza) au fost observate la șobolani și câini, și demonstrate a fi reversibile la încetarea tratamentului. Modificări biochimice asociate funcției renale, inclusiv scăderi ale greutății specifice a urinei și pH-ului și creșteri ușoare ale azotului ureic sanguin, precum și creșteri sporadice ale creatininei, au fost prezente atât la șobolan, cât și la câine, după un tratament de două săptămâni. Degenerarea tubulară vacuolară minimă, reversibilă, a fost observată și la rinichii de șobolan, din cauza efectului bine cunoscut al hidroxipropilbetadex din formulă. Hematopoieza extramedulară la nivelul splinei a fost observată la șobolani. Acest rezultat histopatologic a fost înregistrat în corelație cu mărirea și creșterea greutății splinei. Pe baza ASC, expunerea la șobolani, la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL), a fost mai coborâtă, mergând până la cu puțin mai ridicată decât expunerea la om.

Reacții la perfuzie asemănătoare celor date de histamină, apărute imediat sau la puțin timp după administrarea dozei de oritavancin, s-au produs atât la șobolani, cât și la câini. Aceste reacții au fost asociate cu o mortalitate la doze mai mici la șobolanii masculi decât la șobolanii femele în studiile cu doză unică; aceste diferențe asociate sexelor nu au fost însă observate la alte specii. Studii neonatale de 30 zile la șobolani și câini au demonstrat aceleași efecte asupra țesuturilor ca și cele observate la animalele adulte, inclusiv sensibilitate la reacțiile la perfuzie asemănătoare celor date de histamină mediate de oritavancin. S-a observat că mortalitatea neonatală la șobolani s-a produs la valori ale dozei ușor mai coborâte decât mortalitatea adultă.

O baterie de teste *in vitro* și *in vivo* standard privind potențialul genotoxic nu a evidențiat rezultate clinice semnificative. Nu au fost realizate studii de lungă durată la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al oritavancin.

Atunci când a fost administrat intravenos la doze de până la 30 mg/kg, oritavancin nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă a șobolanilor masculi și femele. Studiile la șobolani și iepuri gestați nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Nu a fost demonstrat transferul transplacentar al oritavancin la șobolanii gestați. Pe baza ASC, expunerea la șobolani, la NOAEL, a fost mai mică până la cu puțin mai ridicată decât expunerea la om.

După administrarea unei singure perfuzii intravenoase la șobolanii aflați în perioada de lactație, oritavancin marcat radioactiv cu ¹⁴C a fost excretat în lapte și absorbit de puii alăptați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxiopropilbetadex

Manitol

Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Este posibil ca medicamentele formulate la un pH bazic sau neutru să fie incompatibile cu oritavancin (vezi pct. 6.6).

Este posibil ca medicamentele formulate la un pH bazic sau neutru să fie incompatibile cu oritavancin (vezi pct. 6.6).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau soluții cu excepția celor enumerate la pct. 6.6.

6.3 Perioadă de valabilitate

4 ani

După reconstituire

Soluția reconstituită va fi diluată imediat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 50 mg/ml (5%) sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După diluare

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la 25 °C și 12 ore la 2-8 °C după diluarea într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon pentru o singură utilizare, de 50 ml, din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc și capac din aluminiu fără filet.

Cutie cu 1 flacon individual.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură administrare. Se recomandă ca Tenkasi să fie preparat folosind tehnici aseptice.

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1200 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.

- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili.

Urmăriți cu atenție dozele recomandate pentru fiecare medicament în parte.

Flaconul Tenkasi 1 200 mg trebuie reconstituit și diluat pentru a prepara o singură doză de 1 200 mg pentru administrare intravenoasă. Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie diluat cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă de perfuzie intravenoasă înainte de utilizare. Atât soluția reconstituită, cât și soluția diluată pentru perfuzie, trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la galben pal. După reconstituire, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se asigura absența particulelor.

Reconstituire:

- Pentru a reconstitui flaconul și a obține 30 mg/ml de soluție pe flacon se vor adăuga 40 ml de apă pentru preparate injectabile utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Flaconul trebuie rotit ușor pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii de Tenkasi.

Diluare: Pentru diluare se vor utiliza pungi de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Diluare:

- Scoateți și eliminați 40 ml dintr-o pungă de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) de 250 ml.
- Scoateți 40 ml din flaconul reconstituit și adăugați-i în punga de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a aduce volumul pungii la 250 ml. Se va obține o concentrație de oritavancin de 4,8 mg/ml. Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizate pungi din PP (polipropilenă) sau PVC (clorură de polivinil).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru informații relevante legate de celălalt medicament cu oritavancin, vezi Tenkasi 400 mg.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/989/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19/03/2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13/01/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Biologici Italia Laboratories S.r.l
Via Filippo Serpero 2
20060 Masate (MI)
Italia

sau

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
oritavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 400 mg
După reconstituire și diluare, 1 ml soluție perfuzabilă conține oritavancin 1,2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP.:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/989/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat
oritavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

oritavancin 400 mg (sub formă de difosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol
Acid fosforic

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU1/15/989/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenkasi 1 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
oritavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 1 200 mg
După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție perfuzabilă conține oritavancin 4,8 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxipropilbetadex
Manitol
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP.:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/989/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenkasi 1 200 mg pulbere pentru concentrat
oritavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

oritavancin 1 200 mg (sub formă de difosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxipropilbetadex
Manitol
Acid fosforic
Hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/989/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tenkasi 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă oritavancin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tenkasi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tenkasi
3. Cum să luați Tenkasi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tenkasi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tenkasi și pentru ce se utilizează

Tenkasi este un antibiotic care conține substanța activă oritavancin. Oritavancin este un tip de antibiotic (un antibiotic lipoglicopeptidic) care poate distruge sau opri dezvoltarea anumitor bacterii. Tenkasi este utilizat pentru a trata infecții ale pielii și ale țesuturilor subadiacente. Se utilizează la adulți și la copiii cu vârsta de 3 luni și peste.

Tenkasi poate fi utilizat numai pentru a trata infecții cauzate de bacterii cunoscute sub denumirea de bacterii Gram-pozitiv. În cazul infecțiilor mixte în care sunt suspectate alte tipuri de bacterii, medicul dumneavoastră vă va da alte antibiotice corespunzătoare împreună cu Tenkasi.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tenkasi

Nu trebuie să vi se administreze Tenkasi

- Dacă sunteți alergic la oritavancin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă se anticipează că va fi necesar să vi se administreze un medicament de subțiere a sângelui (heparină sodică nefracționată) în 5 zile (120 ore) după doza de Tenkasi.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tenkasi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție alergică la un alt antibiotic glicopeptidic (cum sunt vancomicina și telavancina)
- ați dezvoltat în trecut diaree severă pe parcursul sau după un tratament cu antibiotic
- aveți sau sunteți suspectat de o infecție osoasă cauzată de bacterii (osteomielită); medicul dumneavoastră vă va trata după cum este necesar
- aveți sau sunteți suspectat că aveți o acumulare dureroasă de puroi pe piele (abces). Medicul dumneavoastră vă va trata după cum este necesar

Perfuziile intravenoase cu Tenkasi pot cauza înroșire la nivelul trunchiului, urticarie, mâncărimi și/sau erupție pe piele. De asemenea, au fost observate reacții asociate perfuziei caracterizate prin durere în piept, disconfort în piept, frisoane, tremor, durere de spate, durere de gât, dificultăți la respirație, durere abdominală, febră și durere de cap, oboseală, somnolență care pot fi simptome ale hipoxiei. Dacă prezentați aceste tipuri de reacții, medicul dumneavoastră poate decide să oprească sau să încetinească perfuzia.

Tenkasi poate afecta testele de laborator care măsoară cât de bine vi se coagulează sângele, putând determina un rezultat fals.

Deși antibioticele, inclusiv Tenkasi, luptă împotriva anumitor bacterii, este posibil ca ele să nu fie active împotriva altor bacterii sau ciuperci, care pot continua să se dezvolte. Se ajunge astfel la dezvoltarea excesivă a acestora. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea în cazul în care acest lucru se întâmplă și vă va trata dacă este necesar.

După administrarea de Tenkasi, este posibil să dezvoltați o nouă infecție într-un alt loc de pe piele. Într-un astfel de caz, medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze și să vă trateze după cum este necesar.

Copii și adolescenți

Tenkasi nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 3 luni. Utilizarea Tenkasi nu a fost încă studiată la această categorie de vârstă.

Tenkasi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Dacă urmează să vi se administreze un medicament de subțiere a sângelui numit heparină nefracționată, informați medicul că ați utilizat Tenkasi în ultimele 5 zile (120 ore).

Este deosebit de important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente ce împiedică coagularea sângelui (anticoagulante orale, de exemplu anticoagulante cumarinice). Tenkasi poate interfera cu testele de laborator sau cu analizele efectuate la domiciliu care măsoară cât de bine se coagulează sângele (INR) dumneavoastră, putând determina un rezultat fals, până la 12 ore după perfuzie.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul este mai mare decât riscul pentru copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tenkasi vă poate face să vă simțiți amețit(ă), ceea ce vă poate influența abilitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

3. Cum să luați Tenkasi

Tenkasi este disponibil ca Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1 200 mg. Cele două medicamente diferă din punct de vedere al cantității de oritavancin per flacon, duratei perfuzării și în ceea ce privește instrucțiunile de preparare pentru administrare.

Medicul sau asistenta medicală vă vor administra Tenkasi prin perfuzie (picurare) în venă.

La adulți, doza recomandată este de o singură perfuzie de 1 200 mg (echivalentul a 3 flacoane de 400 mg), administrată în venă pe parcursul a 3 ore.

Pentru copii și adolescenți cu vârsta de 3 luni și peste, doza de Tenkasi recomandată va fi calculată pe baza greutății și a vârstei: o singură perfuzie de 15 mg/kg corp, administrată în venă, pe parcursul a 3 ore (maxim 1 200 mg). Vezi pct. 6 pentru detalii suplimentare.

Dacă luați mai mult Tenkasi decât trebuie

Medicul dumneavoastră va hotărî cum să vă trateze, inclusiv vă va opri tratamentul și vă va monitoriza în cazul în care apar semne de efecte adverse.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați o reacție adversă la perfuzie, inclusiv oricare dintre următoarele simptome:

- Înroșire la nivelul feței și trunchiului, urticarie, mâncărimi și/sau erupție pe piele;
- Respirație șuierătoare;
- Senzație de lipsă de aer;
- Inflamație în zona din jurul gâtului, sau sub piele, care se dezvoltă pe parcursul unei perioade scurte de timp;
- Frisoane sau tremurat;
- Puls rapid sau slab;
- Durere sau senzație de apăsare pe piept;
- Scăderea tensiunii arteriale (ceea ce vă poate face să vă simțiți slăbit sau amețit).

Reacțiile de acest fel pot pune viața în pericol.

Alte reacții adverse apar cu următoarele frecvențe:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- Mai puține globule roșii sau mai puțină hemoglobină decât este normal;
- Senzație de amețală;
- Dureri de cap;
- Stare de rău (greață) sau vărsături (vomă);
- Diaree;
- Constipație;
- Durere sau iritație la locul administrării injecției;
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele;
- Dureri musculare;
- Ficatul dumneavoastră produce mai multe enzime (după cum se evidențiază la analizele de sânge);
- Palpitații sau bătăi rapide ale inimii;
- Infecția se înrăutățește sau apare o nouă infecție într-un alt loc pe piele;
- Zonă inflamată, roșie, la nivelul pielii sau sub piele, care este fierbinte și sensibilă la atingere;
- Acumularea de puroi sub piele.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)

- Valori mai mari decât este normal ale eozinofilelor, un tip de globule albe (eozinofilie);
- Valori mici ale zahărului în sânge;
- Valori mari de acid uric în sânge;
- Valori mari ale bilirubinei în sânge;

- Erupție trecătoare severă pe piele;
- Înroșire a feței;
- Inflamația unui tendon (cunoscută sub denumirea de tenosinovită);
- Infecție osoasă cauzată de bacterii (cunoscută sub denumirea de osteomielită);
- Număr redus de trombocite în sânge sub limita inferioară a normalului (așa-numita trombocitopenie)
- Durere abdominală;
- Durere în piept;
- Febră;
- Dificultăți la respirație.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți)

- Durere de cap, oboseală, somnolență care pot fi simptome ale nivelului scăzut de oxigen în țesuturile corpului dumneavoastră (hipoxie);
- Durere de spate;
- Durere de gât;
- Frisoane;
- Tremor.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți. Reacțiile adverse observate numai la copii și adolescenți sunt: iritabilitate, modificări ale traseului pe electrocardiogramă (tranzitorii, asimptomatice și neasociate cu alte modificări ale ECG), infecție a intestinului (*Clostridioides difficile*).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tenkasi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în mod normal, nu trebuie să depășească 12 ore la 25°C și 24 ore la 2°C -8°C pentru Tenkasi diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tenkasi

- Substanța activă este oritavancin. Fiecare flacon conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 400 mg.
- Celelalte componente sunt manitol și acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Tenkasi și conținutul ambalajului

- Tenkasi este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Tenkasi este o pulbere albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon din sticlă de 50 ml.
- Tenkasi este disponibil în cutii a câte trei flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

Fabricant

Biologici Italia Laboratories S.r.l
Via Filippo Serpero 2
20060 Masate (MI)
Italia

sau

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tenkasi este destinat administrării intravenoase (IV), însă numai după reconstituire și diluare. Se recomandă ca Tenkasi să fie preparat folosind tehnici aseptice.

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1 200 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.
- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili. Urmăriți cu atenție instrucțiunile recomandate pentru fiecare medicament în parte.

Pentru a prepara o singură doză IV, de 1 200 mg, pentru o singură administrare, trebuie reconstituite și diluate trei flacoane de Tenkasi 400 mg. Pulbera trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie diluat cu glucoză 5% într-o pungă de perfuzie intravenoasă înainte de administrare. Atât soluția reconstituită, cât și soluția diluată pentru perfuzie, trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la galben pal. După reconstituire, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se asigura absența particulelor. Pentru prepararea Tenkasi trebuie utilizate proceduri aseptice.

Adulți

Pentru a prepara o singură doză de 1 200 mg, pentru o singură administrare IV, trebuie reconstituite și diluate trei flacoane de Tenkasi 400 mg.

Reconstituire: Cele trei flacoane de Tenkasi 400 mg trebuie reconstituite utilizând o tehnică aseptică.

- Pentru a reconstitui fiecare flacon și a obține 10 mg/ml de soluție pe flacon se vor adăuga 40 ml apă pentru preparate injectabile utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Fiecare flacon trebuie rotit ușor pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii de Tenkasi.

Soluția reconstituită va fi diluată imediat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%.

Diluare: Pentru administrarea unei doze unice de 1 200 mg în perfuzie IV trebuie diluate trei flacoane reconstituite. Pentru diluare se vor utiliza numai pungi de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% .

Pentru diluare:

- Scoateți și eliminați 120 ml dintr-o pungă de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% de 1 000 ml.
- Scoateți 40 ml din fiecare dintre cele trei flacoane reconstituite și adăugați-le în punga de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% pentru a aduce volumul pungii la 1 000 ml. Se va obține o concentrație de oritavancin de 1,2 mg/ml. Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizate pungi din PP (polipropilenă) sau PVC (clorură de polivinil).

Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta de la 3 luni până la < 18 ani)

Calculați doza necesară de oritavancin luând în calcul greutatea pacientului (o singură perfuzie intravenoasă de 15 mg/kg administrată pe parcursul a 3 ore).

Determinați numărul de flacoane de oritavancin care sunt necesare pacientului (fiecare flacon conține oritavancin 400 mg).

Reconstituire:

- Pentru a reconstitui fiecare flacon și a obține 10 mg/ml de soluție pe flacon, se vor adăuga 40 ml de apă pentru preparate injectabile utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Fiecare flacon trebuie rotit ușor, pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii.

Diluare: pentru diluare se vor utiliza numai pungi de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% . Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu pentru diluare.

Pentru diluare:

Scoateți volumul necesar de oritavancin utilizând o seringă sterilă și adăugați-l în punga de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% (vezi tabelul 1 pentru un exemplu relevant)

Tabelul 1: 15 mg/kg oritavancin:perfuzie 3 ore (concentrația 1,2 mg/ml)

| Greutatea pacientului (kg) | Doza calculată de oritavancin (mg) | Volum total de perfuzare (ml) | Volum de oritavancin reconstituit (ml) | Volum de soluție glucoză 5% de adăugat în punga de administrare IV (ml) |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| 5 | 75 | 62,5 | 7,5 | 55 |
| 10 | 150 | 125 | 15 | 110 |
| 15 | 225 | 187,5 | 22,5 | 165 |
| 20 | 300 | 250 | 30 | 220 |
| 25 | 375 | 312,5 | 37,5 | 275 |
| 30 | 450 | 375 | 45 | 330 |
| 35 | 525 | 437,5 | 52,5 | 385 |
| 40 | 600 | 500 | 60 | 440 |

Calculare

1) Folosiți greutatea reală a pacientului – ROTUNJIȚI NUMAI LA CEL MAI APROPIAT NUMĂR ÎNTREG

2) Doza: Greutatea (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (Doza Maximă 1 200 mg)

3) Volumul total de perfuzare: Doza (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Volumul de oritavancin reconstituit: Doza (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) Volumul de soluție glucoză 5% de adăugat în perfuzia intravenoasă: Volumul total de perfuzare (C) – Volumul de oritavancin reconstituit (D) = _____ ml

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în mod normal, nu trebuie să depășească 12 ore la 25 °C și 24 ore la 2 °C -8 °C pentru Tenkasi diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5%.

Prospect: Informații pentru pacient

Tenkasi 1 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă oritavancin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tenkasi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tenkasi
3. Cum să luați Tenkasi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tenkasi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tenkasi și pentru ce se utilizează

Tenkasi este un antibiotic care conține substanța activă oritavancin. Oritavancin este un tip de antibiotic (un antibiotic lipoglicopeptidic) care poate distruge sau opri dezvoltarea anumitor bacterii. Tenkasi este utilizat pentru a trata infecții ale pielii și ale țesuturilor subadiacente. Se utilizează la adulți și la copii cu vârsta de 3 luni și peste.

Tenkasi poate fi utilizat numai pentru a trata infecții cauzate de bacterii cunoscute sub denumirea de bacterii Gram-pozitiv. În cazul infecțiilor mixte în care sunt suspectate alte tipuri de bacterii, medicul dumneavoastră vă va da alte antibiotice corespunzătoare împreună cu Tenkasi.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tenkasi

Nu trebuie să vi se administreze Tenkasi

- Dacă sunteți alergic la oritavancin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă se anticipează că va fi necesar să vi se administreze un medicament de subțiere a sângelui (heparină sodică nefracționată) în 5 zile (120 ore) după doza de Tenkasi.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tenkasi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție alergică la un alt antibiotic glicopeptidic (cum sunt vancomicina și telavancina)
- ați dezvoltat în trecut diaree severă pe parcursul sau după un tratament cu antibiotic
- aveți sau sunteți suspectat de o infecție osoasă cauzată de bacterii (osteomielită); medicul dumneavoastră vă va trata după cum este necesar
- aveți sau sunteți suspectat că aveți o acumulare dureroasă de puroi pe piele (abces). Medicul dumneavoastră vă va trata după cum este necesar

Perfuziile intravenoase cu Tenkasi pot cauza înroșire la nivelul trunchiului, urticarie, mâncărimi și/sau erupție pe piele. De asemenea, au fost observate reacții asociate perfuziei caracterizate prin durere în piept, disconfort în piept, frisoane, tremor, durere de spate, durere de gât, dificultăți la respirație, durere abdominală, febră și durere de cap, oboseală, somnolență care pot fi simptome ale hipoxiei. Dacă prezentați aceste tipuri de reacții, medicul dumneavoastră poate decide să oprească sau să încetinească perfuzia.

Tenkasi poate afecta testele de laborator care măsoară cât de bine vi se coagulează sângele, putând determina un rezultat fals.

Deși antibioticele, inclusiv Tenkasi, luptă împotriva anumitor bacterii, este posibil ca ele să nu fie active împotriva altor bacterii sau ciuperci, care pot continua să se dezvolte. Se ajunge astfel la dezvoltarea excesivă a acestora. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea în cazul în care acest lucru se întâmplă și vă va trata dacă este necesar.

După administrarea de Tenkasi, este posibil să dezvoltați o nouă infecție într-un alt loc de pe piele. Într-un astfel de caz, medicul dumneavoastră trebuie să vă supravegheze și să vă trateze după cum este necesar.

Copii și adolescenți

Tenkasi nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tenkasi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Dacă urmează să vi se administreze un medicament de subțiere a sângelui numit heparină nefracționată, informați medicul că ați utilizat Tenkasi în ultimele 5 zile (120 ore).

Este deosebit de important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente ce împiedică coagularea sângelui (anticoagulante orale, de exemplu anticoagulante cumarinice). Tenkasi poate interfera cu testele de laborator sau cu analizele efectuate la domiciliu care măsoară cât de bine se coagulează sângele (INR) dumneavoastră, putând determina un rezultat fals, până la 12 ore după perfuzie.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul este mai mare decât riscul pentru copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tenkasi vă poate face să vă simțiți amețit(ă), ceea ce vă poate influența abilitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

Tenkasi conține ciclodextrină

Tenkasi 1 200 mg conține hidroxipropilbetadex 2 400 mg în fiecare flacon care este echivalent cu 9,6 mg/ml.

3. Cum să luați Tenkasi

Tenkasi este disponibil ca Tenkasi 1 200 mg și Tenkasi 400 mg. Cele două medicamente diferă din punct de vedere al cantității de oritavancin per flacon, duratei perfuzării și în ceea ce privește instrucțiunile de preparare pentru administrare.

Medicul sau asistenta medicală vă vor administra Tenkasi 1 200 mg prin perfuzie (picurare) în venă.

Doza de Tenkasi recomandată este de o singură perfuzie de 1 200 mg, administrată în venă pe parcursul a 1 oră.

Dacă luați mai mult Tenkasi decât trebuie

Medicul dumneavoastră va hotărî cum să vă trateze, inclusiv vă va opri tratamentul și vă va monitoriza în cazul în care apar semne de efecte adverse.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați o reacție adversă la perfuzie, inclusiv oricare dintre următoarele simptome:

- Înroșire la nivelul feței și trunchiului, urticarie, mâncărimi și/sau erupție pe piele;
- Respirație șuierătoare;
- Senzație de lipsă de aer;
- Inflamație în zona din jurul gâtului, sau sub piele, care se dezvoltă pe parcursul unei perioade scurte de timp;
- Frisoane sau tremurat;
- Puls rapid sau slab;
- Durere sau senzație de apăsare pe piept;
- Scăderea tensiunii arteriale (ceea ce vă poate face să vă simțiți slăbit sau amețit).

Reacțiile de acest fel pot pune viața în pericol.

Alte reacții adverse apar cu următoarele frecvențe:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- Mai puține globule roșii sau mai puțină hemoglobină decât este normal;
- Senzație de amețelă;
- Dureri de cap;
- Stare de rău (greață) sau vărsături (vomă);
- Diaree;
- Constipație;
- Durere sau iritație la locul administrării injecției;
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele;
- Dureri musculare;
- Ficatul dumneavoastră produce mai multe enzime (după cum se evidențiază la analizele de sânge);
- Palpitații sau bătăi rapide ale inimii;
- Infecția se înrăutățește sau apare o nouă infecție într-un alt loc pe piele;
- Zonă inflamată, roșie, la nivelul pielii sau sub piele, care este fierbinte și sensibilă la atingere;
- Acumularea de puroi sub piele.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)

- Valori mai mari decât este normal ale eozinofilelor, un tip de globule albe (eozinofilie);
- Valori mici ale zahărului în sânge;
- Valori mari de acid uric în sânge;
- Valori mari ale bilirubinei în sânge;
- Erupție trecătoare severă pe piele;
- Înroșire a feței;
- Inflamația unui tendon (cunoscută sub denumirea de tenosinovită);
- Infecție osoasă cauzată de bacterii (cunoscută sub denumirea de osteomielită);
- Număr redus de trombocite în sânge sub limita inferioară a normalului (așa-numita trombocitopenie)
- Durere abdominală;
- Durere în piept;
- Febră;
- Dificultăți la respirație.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 pacienți)

- Durere de cap, oboseală, somnolență care pot fi simptome ale nivelului scăzut de oxigen în țesuturile corpului dumneavoastră (hipoxie);
- Durere de spate;
- Durere de gât;
- Frisoane;
- Tremor.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți. Reacțiile adverse observate numai la copii și adolescenți sunt: iritabilitate, modificări ale traseului pe electrocardiogramă (tranzitorii, asimptomatice și neasociate cu alte modificări ale ECG), infecție a intestinului (colită cu *Clostridioides difficile*).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tenkasi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la 25 °C și 12 ore la 2 °C -8 °C pentru Tenkasi diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tenkasi

- Substanța activă este oritavancin. Flaconul conține difosfat de oritavancin, echivalentul a oritavancin 1 200 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxipropilbetadex (vezi pct. 2 “Tenkasi conține ciclodextrină”), manitol, acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Tenkasi și conținutul ambalajului

- Tenkasi este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
- Tenkasi este o pulbere albă până la aproape albă până la roz, furnizată într-un flacon din sticlă de 50 ml.
- Tenkasi este disponibil în cutii cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Luxemburg

Fabricant

Biologici Italia Laboratories S.r.l
Via Filippo Serpero 2
20060 Masate (MI)
Italia

sau

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC”
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хемия/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Tlf: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Tel: +352 264976

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tenkasi este destinat administrării intravenoase (IV), însă numai după reconstituire și diluare.

Se recomandă ca Tenkasi să fie preparat folosind tehnici aseptice.

Există două medicamente cu oritavancin (Tenkasi 400 mg și Tenkasi 1 200 mg) care:

- Sunt disponibile în concentrații diferite de oritavancin.
- Au durată recomandată de perfuzare diferită.
- Au instrucțiuni de preparare diferite, incluzând diferențe de reconstituire, diluare și în ceea ce privește solvenții compatibili.

Urmăriți cu atenție instrucțiunile recomandate pentru fiecare medicament în parte.

Pentru a prepara o singură doză IV, de 1 200 mg, pentru o singură administrare, trebuie reconstituit și diluat un flacon de Tenkasi 1 200 mg. Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, iar concentratul rezultat trebuie diluat cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă de perfuzie intravenoasă înainte de administrare. Atât soluția reconstituită, cât și soluția diluată pentru perfuzie, trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la roz. După reconstituire, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a se asigura absența particulelor. Pentru prepararea Tenkasi trebuie utilizate proceduri aseptice.

Reconstituire:

- Pentru a reconstitui flaconul și a obține 30 mg/ml de soluție pe flacon se vor adăuga 40 ml apă pentru preparate injectabile utilizând o seringă sterilă.
- Pentru a evita spumarea excesivă se recomandă să adăugați cu atenție apă pentru preparate injectabile, de-a lungul pereților flaconului.
- Flaconul trebuie rotit ușor pentru a evita spumarea și a asigura reconstituirea integrală a pulberii de Tenkasi.

Diluare: Pentru diluare se vor utiliza pungi de perfuzie intravenoasă cu soluție glucoză 5% sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru a dilua:

- Scoateți și eliminați 40 ml dintr-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% de 250 ml.
- Scoateți 40 ml din flaconul reconstituit și adăugați-i în punga de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% pentru a aduce volumul pungii la 250 ml. Se va obține o concentrație de oritavancin de 4,8 mg/ml. Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizate pungi din PP (polipropilenă) sau PVC (clorură de polivinil).

Soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt răspunderea utilizatorului, și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la 25 °C și 12 ore la 2 °C -8 °C pentru Tenkasi diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%.