

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tenkasi 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 400 mg d'oritavancine.

Après reconstitution, 1 mL de la solution contient 10 mg d'oritavancine.

Après dilution, 1 mL de la solution pour perfusion contient 1,2 mg d'oritavancine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tenkasi est indiqué dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes et les enfants âgés de 3 mois et plus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

1 200 mg administrés en une dose unique par perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures.

Enfants et adolescents âgés de 3 mois à < 18 ans

15 mg/kg administrés en une dose unique par perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures (1 200 mg au maximum).

Se référer au Tableau 1 pour des exemples appropriés, et à la rubrique 6.6 pour plus d'informations.

Tableau 1 : Dose d'Oritavancine de 15 mg/kg de poids corporel : perfusion de 3 heures (concentration de 1,2 mg/mL)

Poids du patient (kg)	Dose d'Oritavancine calculée (mg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume d'Oritavancine reconstituée (mL)	Volume de G5 à ajouter à la poche de perfusion 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

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données très limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

L'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine (voir rubrique 5.2), cependant la prudence s'impose lors de la prescription d'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C selon la classification de Child-Pugh). Cependant, d'après les paramètres pharmacocinétiques, un impact sur l'exposition à l'oritavancine n'est pas attendu en cas d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise, même si des précautions doivent être prises lors de la prescription d'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'oritavancine chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.
- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, la dilution et les solutés compatibles.

Respectez attentivement la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) et les instructions de reconstitution et de dilution de Tenkasi 400 mg avant administration (voir rubrique 6.6).

Chacun des trois flacons de 400 mg doit d'abord être reconstitué avec 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPI). Les solutions reconstituées doivent être prélevées et ajoutées à une poche de solution de glucose à 5 % (G5) pour perfusion intraveineuse de 1 000 mL pour une perfusion intraveineuse de 3 heures (voir rubrique 6.6).

Seul le G5 doit être utilisé pour la dilution. La solution de chlorure de sodium ne doit pas être utilisée

pour la dilution (voir rubrique 6.2)

Se référer à Tenkasi 1 200 mg pour des informations pertinentes sur l'autre spécialité à base d'oritavancine.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation d'héparine sodique non fractionnée intraveineuse est contre-indiquée pendant 120 heures (5 jours) suivant l'administration, de l'oritavancine car les résultats des tests évaluant le temps de céphaline activée (TCA) peuvent rester faussement élevés jusqu'à 120 heures après l'administration de l'oritavancine (voir rubrique 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères, notamment des réactions anaphylactiques et de choc anaphylactique ont été rapportés avec l'utilisation de l'oritavancine. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë durant une perfusion d'oritavancine, il faut interrompre immédiatement l'oritavancine et prendre des mesures appropriées.

Aucune donnée n'est disponible concernant la réaction croisée entre l'oritavancine et les autres glycopeptides, notamment la vancomycine. Avant d'utiliser l'oritavancine, il est important d'établir si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides (p. ex. vancomycine, télavancine). En raison du risque d'hypersensibilité croisée, il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux glycopeptides pendant et après la perfusion.

Réactions liées à la perfusion

L'oritavancine est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 3 heures afin de minimiser le risque de survenue de réactions liées à la perfusion. Les perfusions intraveineuses d'oritavancine peuvent provoquer des réactions telles qu'un érythème de la partie supérieure du corps, un prurit, une urticaire et/ou une éruption cutanée. Des réactions associées à la perfusion caractérisées par une douleur thoracique, une gêne thoracique, des frissons, des tremblements, une dorsalgie, une cervicalgie, une dyspnée, une hypoxie, une douleur abdominale, et de la fièvre ont été observés avec l'utilisation de l'oritavancine, y compris après administration de plus d'une dose d'oritavancine au cours d'un seul cycle de traitement. Si des réactions surviennent, l'arrêt ou le ralentissement de la perfusion peut permettre la disparition de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Nécessité d'administrer d'autres agents antibactériens

L'oritavancine est active uniquement contre des bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). Dans le cas d'infections mixtes où l'on suspecte la présence de bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, il convient d'administrer l'oritavancine en même temps qu'un ou plusieurs agent(s) antibactérien(s) approprié(s).

Utilisation concomitante de la warfarine

Il a été montré que l'oritavancine prolonge artificiellement le temps de Quick (TQ) et le rapport normalisé international (INR) pendant 12 heures au plus, ce qui signifie que la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine n'est pas fiable pendant 12 heures au plus suivant l'administration d'une dose d'oritavancine.

Interférence avec les tests sur la coagulation

Il a été montré que l'oritavancine interfère avec certains tests de la coagulation (voir rubriques 4.3 et 4.5). Il a été observé que l'oritavancine aux concentrations présentes dans le sang des patients après administration d'une dose unique prolonge artificiellement :

- Le TCA pendant une durée allant jusqu'à 120 heures ;
- le TQ et l'INR pendant une durée allant jusqu'à 12 heures ;
- le temps de coagulation activée (ACT) pendant une durée allant jusqu'à 24 heures ;
- le temps de céphaline kaolin (TCK) pendant une durée allant jusqu'à 18 heures ; et
- le temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT) pendant une durée allant jusqu'à 72 heures.

Ces effets sont dus à la liaison de l'oritavancine aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et à l'inhibition de leur action. Chez les patients dont le TCA doit être surveillé durant les 120 heures suivant l'administration de l'oritavancine, il convient d'envisager d'effectuer un test sur la coagulation ne dépendant pas des phospholipides, par exemple un dosage du Facteur Xa (chromogène) ou d'un autre anticoagulant n'impliquant pas la surveillance du TCA.

L'oritavancine n'a pas d'effet sur le dosage du facteur Xa par méthode chromogénique, le test du temps de thrombine (TT) et les dosages utilisés pour le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH). *In vitro*, l'oritavancine 46,6 µg/mL n'a pas eu d'effet sur un test de résistance à la protéine C activée (RPCa), ce qui semble indiquer qu'il existe une faible probabilité que l'oritavancine interfère avec ce test. Cependant le test RPCa est basé sur les phospholipides et il ne peut être exclu que des concentrations plus élevées d'oritavancine qui peuvent être atteintes en clinique puissent interférer avec ce test.

Aucun effet de l'oritavancine sur le système de coagulation n'a été observé *in vivo* dans les études non cliniques et cliniques.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colites associées aux antibactériens et de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec l'oritavancine ; leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après avoir reçu l'oritavancine (voir rubrique 4.8). Dans de telles circonstances, l'utilisation de traitements symptomatiques et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagées.

Surinfection

L'utilisation d'antibiotiques peut augmenter le risque de prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection se produit, il convient de prendre les mesures appropriées.

Ostéomyélite

Dans des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM, le nombre de cas d'ostéomyélite rapportés était plus élevé dans le bras traité par oritavancine que dans celui traité par vancomycine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'ostéomyélite après l'administration d'oritavancine. Si une ostéomyélite est suspectée ou diagnostiquée, il convient d'instaurer une autre antibiothérapie appropriée.

Abcès

Dans des essais cliniques de Phase 3, un nombre légèrement plus élevé de cas d'abcès d'apparition nouvelle ont été rapportés dans le bras traité par l'oritavancine, comparé à celui traité par la vancomycine (4,6 % versus 3,4 %, respectivement) (voir rubrique 4.8). Si de tels abcès surviennent, il

convient de prendre les mesures appropriées.

Limitations des données cliniques

Dans les deux principaux essais menés dans les IBAPTM, les types d'infections traités se limitaient aux cellulites, à des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections n'a été étudié. Dans les études cliniques, l'expérience est limitée chez des patients présentant des bactériémies, des maladies vasculaires périphériques ou des neutropénies, chez des patients immunodéprimés, chez des patients de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez des patients présentant des infections dues à *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances métabolisées par le cytochrome P450

Une étude de détection des interactions médicamenteuses a été menée chez des volontaires sains (n = 16) ; elle a évalué l'administration concomitante d'une seule dose de 1 200 mg d'oritavancine et de substrats tests pour plusieurs enzymes du CYP450. L'oritavancine a été considérée comme étant un inhibiteur faible et non spécifique (CYP2C9 et CYP2C19) ou un faible inducteur (CYP3A4 et CYP2D6) de plusieurs isoformes CYP.

La prudence s'impose quand l'oritavancine est administrée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont principalement métabolisés par l'une des enzymes du CYP450 affectées (p. ex. la warfarine), car cette coadministration pourrait augmenter (p. ex. pour les substrats CYP2C9) ou réduire (p. ex. pour les substrats CYP2D6) les concentrations des médicaments à marges thérapeutiques étroites. Les patients doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout signe de toxicité ou d'absence d'efficacité s'ils ont reçu de l'oritavancine pendant un traitement par un médicament susceptible d'être affecté (p. ex. les patients doivent être surveillés par rapport à la survenue d'hémorragie s'ils reçoivent en même temps l'oritavancine et la warfarine) (voir rubrique 4.4). Une étude d'interactions médicamenteuses a été menée chez 36 volontaires sains pour évaluer l'effet d'une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine sur la pharmacocinétique de la S-warfarine après administration d'une dose unique. La pharmacocinétique de la S-warfarine a été évaluée après administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine, administrée seule ou administrée simultanément, 24 ou 72 heures après une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine. Les résultats n'ont pas montré d'effet de l'oritavancine sur l'ASC et la C_{max} de la S-warfarine.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire (voir rubriques 4.3 et 4.4)

L'oritavancine se lie aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et inhibe leur action. Les concentrations sanguines d'oritavancine atteintes après des doses de 1 200 mg peuvent entraîner des valeurs faussement élevées de certaines analyses de laboratoire (voir tableau 2).

Tableau 2 : Tests de la coagulation modifiés par l'oritavancine

Test	Durée d'interférence
Temps de Quick (TQ)	Jusqu'à 12 heures
Rapport normalisé international (INR)	Jusqu'à 12 heures
Temps de céphaline activée (TCA)	Jusqu'à 120 heures
Temps de coagulation activée (ACT)	Jusqu'à 24 heures
Temps de céphaline kaolin (TCK)	Jusqu'à 18 heures
Temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT)	Jusqu'à 72 heures

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'oritavancine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tenkasi pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec oritavancine.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'oritavancine dans le lait (pour précision voir rubrique 5.3). Il n'a pas été établi si l'oritavancine/ses métabolites est/sont excrété(e)(s) dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir d'un traitement par Tenkasi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité causés par l'administration des plus fortes concentrations d'oritavancine. Toutefois, aucune donnée concernant l'effet de l'oritavancine sur la fertilité humaine n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tenkasi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses susceptibles d'affecter la conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 5\%$) étaient les suivants : nausées, réactions d'hypersensibilité, réactions au site de perfusion et maux de tête. L'effet indésirable grave rapporté le plus fréquemment était la cellulite (1,1 %). Les raisons d'interruption du traitement rapportées le plus fréquemment étaient la cellulite (0,4 %) et l'ostéomyélite (0,3 %). Le taux d'effets indésirables rapportés par les patientes était plus élevé que celui de ceux rapportés par les patients.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables pour l'oritavancine en dose unique rapportés dans l'ensemble des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM sont présentés par système d'organe dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $<1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables par système d'organe

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
-----------------------------	-----------	---------------------

Infections et infestations		
	Fréquent	Cellulites, abcès (au niveau d'un membre et sous-cutané)
	Peu fréquent	Ostéomyélites
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		
	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubriques 4.3 et 4.4), réaction anaphylactique
	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Peu fréquent	Hypoglycémie, hyperuricémie
Affections du système nerveux		
	Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses
	Rare	Tremblements*
Affections cardiaques		
	Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Peu fréquent	Bronchospasme, respiration sifflante, dyspnée*
	Rare	Hypoxie*
Affections gastro-intestinales		
	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Douleur abdominale*
Affections hépatobiliaires		
	Fréquent	Anomalies des tests d'exploration de la fonction hépatique (augmentation du taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate aminotransférase)
	Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin de bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, éruption cutanée, prurit
	Peu fréquent	Vascularite leucocytoclasique, angiœdème, érythème multiforme, bouffées vasomotrices
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Ténosynovites
	Rare	Dorsalgie*, Cervicalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Réactions au site de perfusion**
	Peu fréquent	Douleur thoracique*, fièvre*
	Rare	Gêne thoracique*, frissons*

*Ces réactions peuvent être liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)

** Réactions au site de perfusion incluent : phlébite au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation, induration, prurit, éruption cutanée, œdème périphérique.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les enfants est basée sur les données d'un essai dans lequel 38 patients âgés de 3 mois à 18 ans présentant une infection bactérienne à Gram positif suspectée ou confirmée ont reçu Tenkasi. Globalement, le profil de sécurité chez ces 38 patients a été similaire à celui observé dans la population adulte. Les effets indésirables suivants, non rapportés dans le Tableau 3 pour

les patients adultes, ont été observés chez un enfant maximum : irritabilité, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (transitoire, asymptomatique et non associé à d'autres anomalies de l'ECG), colite à *Clostridioides difficile* (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans le programme clinique ayant porté sur 3017 patients traités par oritavancine, aucun cas de surdosage accidentel à l'oritavancine n'a été rapporté.

L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques doivent être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, antibactériens du groupe des glycopeptides, Code ATC : J01XA05

Mécanisme d'action

L'oritavancine a trois mécanismes d'action : (i) inhibition de l'étape de transglycosylation (polymérisation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation au peptide souche du précurseur du peptidoglycane ; (ii) inhibition de l'étape de transpeptidation (réticulation) de la synthèse de la paroi cellulaire par fixation aux segments de liaison des peptides ; et (iii) perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne, conduisant à la dépolarisation, à la perméabilisation et à la mort rapide des cellules.

Résistance

Les organismes à Gram négatif sont intrinsèquement résistants à tous les glycopeptides, dont l'oritavancine.

Une résistance à l'oritavancine a été observée *in vitro* dans des isolats de *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine. Il n'est pas connu de résistance croisée entre l'oritavancine et les classes d'antibiotiques autres que les glycopeptides.

L'oritavancine exerce une activité *in vitro* réduite contre certains organismes à Gram positif du genre *Lactobacillus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*, qui sont intrinsèquement résistants aux glycopeptides.

Concentrations critiques

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) sont indiquées ci-dessous :

Tableau 4 : Critères d'interprétation de la sensibilité à l'oritavancine

Groupe d'organismes	Valeurs seuils de la CMI (mg/l)	
	S ≤	R >

<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (groupes A, B, C, G)	0,25	0,25
Groupe de <i>Streptocoques viridans</i> (groupe <i>S. anginosus</i> uniquement)	0,25	0,25

S = Sensible, R = Résistant

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'oritavancine pour la bactérie responsable de l'infection s'est avéré être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, sensibles *in vitro* à l'oritavancine.

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries considérées pertinentes

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes bien que les études *in vitro* ont suggéré qu'elles devraient être sensibles à l'oritavancine en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- Streptocoques bêta-hémolytiques du Groupe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Population pédiatrique

Tenkasi a été évalué chez des enfants présentant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous dans le cadre d'un essai de Phase 1 ouvert et multicentrique, ayant inclus 38 patients âgés de 3 mois à < 18 ans qui ont reçu une dose d'oritavancine. Son objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance d'une perfusion intraveineuse (IV) d'oritavancine chez des patients présentant une infection bactérienne à Gram positif suspectée ou confirmée recevant une antibiothérapie standard ou chez des patients recevant une antibioprophylaxie péri-opératoire. Le critère d'évaluation principal a été l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique au cours du temps (ASC) ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'évaluation de la sécurité et d'autres paramètres pharmacocinétiques.

L'Agence Européenne des Médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec Tenkasi dans la population pédiatrique âgée de 0 à < 3 mois dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'oritavancine présente une pharmacocinétique linéaire à une dose allant jusqu'à 1 200 mg. La concentration maximale moyenne ($(\pm SD)$) de l'oritavancine (C_{max}) et l'ASC₀₋₇₂ chez des patients présentant une IBAPTM recevant une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine est respectivement de 112 ($\pm 34,5$) µg/mL et de 1470 (± 58) µg•h/mL.

Distribution

L'oritavancine se fixe à 85 % environ aux protéines plasmatiques humaines. D'après l'analyse PK de population, il est estimé que le volume de distribution total moyen est de l'ordre de 87,6 litres, ce qui indique que l'oritavancine est largement distribuée dans les tissus.

Les expositions (ASC_{0-24}) à l'oritavancine dans le liquide de bulles cutanées équivalaient à 20 % de celles dans le plasma après une seule dose de 800 mg administrée à des sujets sains.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été observé dans le plasma ou la bile de chiens ou de rats traités par l'oritavancine, respectivement. De plus, les études *in vitro* avec microsomes hépatiques humains ont indiqué que l'oritavancine n'est pas métabolisée.

Élimination

Aucune étude de bilan de masse n'a été réalisée chez l'Homme. Chez l'Homme, moins de 1 à 5 % de la dose a été retrouvé sous forme de substance active mère dans les selles et les urines respectivement après 2 semaines de recueil, indiquant que l'oritavancine est excrétée lentement sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne est de 245 heures (CV de 14,9 %), selon l'analyse PK de population de patients présentant une IBAPTM et ayant reçu une seule dose de 1 200 mg. La clairance totale moyenne dans la population est estimée à 0,445 l/h (CV de 27,2 %).

Dans une analyse PK de population, une relation entre la taille et la clairance a été identifiée, la clairance étant augmentée en même temps que la taille. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de la taille.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été étudiée dans des études de Phase 3 menées avec une seule dose chez des patients présentant une IBAPTM et ayant, une fonction rénale normale, $CLCr \geq 90$ mL/min (n = 213), une insuffisance rénale légère, $CLCr$ 60-89 mL/min (n = 59), une insuffisance rénale modérée, $CLCr$ 30-59 mL/min (n = 22) et une insuffisance rénale sévère $CLCr < 30$ mL/min (n = 3). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucune étude dédiée n'a été menée chez des patients dialysés.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée tandis que les données sur l'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour recommander une adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh, n = 20), et comparée à celle de sujets sains (n = 20) appariés pour le genre, l'âge et le poids. Aucun changement significatif n'a été identifié au niveau de la pharmacocinétique de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère.

Effets de l'âge, du poids, du genre et de l'origine ethnique.

L'analyse PK de population d'études de Phase 3 où il a été administré une seule dose à des patients

présentant une IBAPTM a indiqué que le genre, l'âge, le poids ou l'origine ethnique n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement de la posologie n'est justifié dans ces sous-populations.

Population pédiatrique

Une analyse pharmacocinétique de population a montré qu'une dose de 15 mg/kg produisait une ASC_{0-72} moyenne dérivée du modèle, se situant dans l'intervalle cible des adultes (965-2095 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) pour tous les groupes pédiatriques simulés allant de l'âge de 3 mois à < 18 ans (se référer au Tableau 5).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'oritavancine dérivés du modèle [moyenne (ET)] pour les enfants et les adultes à partir d'une analyse pharmacocinétique de population

Population	ASC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) Moyenne (SD)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Moyenne (SD)
Adultes	1530 (565)	138 (31.7)
12 à < 18 ans	2065.5 (408.23)	117.0 (25.09)
6 à < 12 ans	1766.9 (362.66)	107.4 (22.73)
2 à < 6 ans	1556.6 (319.32)	102.5 (21.11)
De 3 mois à < 2 ans	1456.6 (309.24)	103.0 (21.19)

5.3 Données de sécurité précliniques

Le principal effet toxicologique observé avec l'administration de l'oritavancine à des rats et des chiens était une accumulation dose-dépendante de granules éosinophiles dans les macrophages tissulaires, dont les hépatocytes, les cellules épithéliales corticales rénales, les cellules des surrénales et les macrophages du système réticulo-endothélial. L'apparition de granules éosinophiles ne s'est pas produite après l'administration d'une dose unique et, *in vitro*, n'a pas significativement affecté la fonction innée des macrophages à une dose unique intracellulaire de 1 200 mg.

Des augmentations modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement, du taux d'enzymes hépatiques (alanine transaminase et aspartate transaminase) ont été observées chez le rat et le chien. Les changements biochimiques associés à la fonction rénale, notamment une diminution de la densité urinaire et du pH, de légères augmentations de l'azote uréique sérique et des augmentations sporadiques de la créatinine, étaient présentes chez le rat ainsi que chez le chien après un traitement de deux semaines. Une hématopoïèse extra-médullaire a été observée dans la rate du rat. Cette observation histopathologique était associée à une augmentation du volume ainsi qu'à une augmentation du poids de la rate. L'exposition chez le rat à la dose sans effet toxique observée (NOAEL) se situait autour de l'exposition observée chez l'homme (inférieur ou légèrement supérieur), selon l'ASC.

Des réactions de type histaminique liées à la perfusion se sont produites immédiatement ou juste après l'administration de l'oritavancine chez le rat et chez le chien. Ces réactions étaient associées à une mortalité à des posologies plus faibles chez les rats que chez les rates dans les études avec une administration unique. Cependant, cette différence liée au sexe n'a pas été observée dans d'autres espèces. Des études de 30 jours chez des rats et chiens nouveau-nés ont montré les mêmes effets sur les tissus que ceux observés chez les animaux adultes, dont une sensibilité aux réactions de type histaminique liées à la perfusion. La mortalité a été observée chez les rats nouveau-nés à des doses plus faibles que celles chez l'adulte.

L'oritavancine ne s'est pas révélée être génotoxique lors des études standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Le potentiel cancérigène de l'oritavancine n'a pas été évalué.

Lors d'administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 30 mg/kg, l'oritavancine n'a pas affecté la fertilité ou les performances de reproduction des rats et rates. Les études chez des rates et des lapines gravides n'ont identifié aucun effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon/du fœtus, la mise bas ou le développement post-natal. Il n'y a eu aucune preuve de transfert transplacentaire de l'oritavancine chez la rate gravide. L'exposition chez le rat à la NOAEL se situait autour de l'exposition observée chez l'homme, selon l'ASC.

Après une seule perfusion intraveineuse chez des rates allaitantes, l'oritavancine radiomarquée^[14C] a été excrétée dans le lait et absorbée par les petits allaités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Une solution de chlorure de sodium ne doit pas être utilisée pour la dilution car elle est incompatible avec l'oritavancine au dosage de 400 mg et pourrait provoquer la précipitation du produit. Par conséquent, les autres substances, additifs ou médicaments intraveineux mélangés à une solution de chlorure de sodium ne doivent pas être ajoutés dans les flacons d'oritavancine à usage unique ou ne doivent pas être perfusés simultanément dans la même tubulure intraveineuse ou par un même site d'injection. De plus, les produits médicamenteux formulés à un pH basique ou neutre pourraient être incompatibles avec l'oritavancine (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être ensuite immédiatement diluée dans une poche de solution à 50 mg/mL (5 %) de glucose pour perfusion intraveineuse.

Après dilution

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et elles ne doivent pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C et 24 heures à une température comprise entre 2°C -8°C après la dilution dans la poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution et la dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type 1 de 50 mL à usage unique, munis de bouchons en caoutchouc et d'un opercule détachable en aluminium.

Chaque boîte contient 3 flacons individuels.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique. Tenkasi doit être préparé en utilisant des procédures aseptiques.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.
- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, la dilution et les solutés compatibles.

Respectez attentivement les instructions recommandées pour chaque spécialité.

Trois flacons de Tenkasi 400 mg doivent être reconstitués et dilués pour préparer une seule dose IV de 1 200 mg.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, puis le concentré obtenu doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à jaune pâle. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules.

Adultes

Reconstitution :

- 40 mL d'eau stérile pour préparation injectable (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon et obtenir ainsi une solution de 10 mg/mL par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI stérile avec précautions, le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : trois flacons reconstitués sont requis pour la dilution en vue de l'administration d'une seule perfusion de 1.200 mg. C'est uniquement une poche de solution à 5 % de glucose (G5) pour perfusion intraveineuse qui doit être utilisée pour la dilution. Ne pas utiliser une solution de chlorure de sodium pour la dilution (voir rubrique 6.2).

Dilution :

- Aspirer et jeter 120 mL prélevés dans une poche pour perfusion intraveineuse de G5 de 1.000 mL.
- Aspirer 40 mL dans chacun des trois flacons reconstitués et les ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de G5 jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 1.000 mL. Cela donne une concentration de 1,2 mg/mL d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation du produit à administrer.

Utilisation dans la population pédiatrique (âgée de 3 mois à < 18 ans)

Calculer la dose d'oritavancine nécessaire en fonction du poids du patient (une perfusion unique de 15 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 3 heures).

Déterminez le nombre de flacons d'oritavancine nécessaire pour le patient (chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalent à 400 mg d'oritavancine).

Reconstitution :

- 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon et obtenir ainsi une solution de 10 mg/mL par flacon.
- Pour éviter une formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI stérile avec précautions, le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : Seule une poche de solution à 5% de glucose (G5) pour perfusion intraveineuse doit être utilisée pour la dilution. Ne pas utiliser une solution de chlorure de sodium pour la dilution (voir rubrique 6.2).

Dilution :

Prélever le volume nécessaire d'oritavancine avec une seringue stérile et l'ajouter à la poche de solution de G5 pour perfusion intraveineuse (se référer au Tableau 6 pour des exemples appropriés). La taille de la poche pour perfusion intraveineuse sera déterminée en fonction du volume total à administrer. Pour les petits volumes, un pousse-seringue peut être utilisé.

Tableau 6 : 15 mg/kg d'Oritavancine : perfusion de 3 heures (concentration de 1,2 mg/mL)

Poids du patient (kg)	Dose d'Oritavancine calculée (mg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume d'Oritavancine reconstituée (mL)	Volume de G5 à ajouter à la poche pour perfusion 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

Calculs

1) Utiliser le poids réel du patient – ARRONDIR UNIQUEMENT AU NOMBRE ENTIER LE PLUS PROCHE.

2) Dose : Poids (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (Dose maximale 1200 mg)

3) Volume total de la perfusion : Dose (mg) ÷ 1,2 mg/mL = _____ mL

4) Volume d'Oritavancine reconstituée : Dose (mg) ÷ 10 = _____ mL

5) Volume de G5 à ajouter à la poche pour perfusion IV : Volume total de perfusion (C) - Volume d'Oritavancine reconstituée (D) = _____ mL

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Se référer à Tenkasi 1 200 mg pour des informations pertinentes sur l'autre spécialité à base d'oritavancine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/03/2015
Date du dernier renouvellement : 13/01/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tenkasi 1 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 1 200 mg d'oritavancine.

Après reconstitution, 1 mL de la solution contient 30 mg d'oritavancine.

Après dilution, 1 mL de la solution pour perfusion contient 4,8 mg d'oritavancine.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 2 400 mg d'hydroxypropylbétadex

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé ou rose.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tenkasi est indiqué dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1 200 mg administrés en une seule dose sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données très limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'oritavancine (voir rubrique 5.2), cependant la prudence s'impose lors de la prescription d'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse.

L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β CD) est presque exclusivement éliminée par les reins par filtration glomérulaire ; sa pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale

sévère n'a pas été évaluée.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C selon la classification de Child-Pugh). Cependant, d'après les paramètres pharmacocinétiques, un impact sur l'exposition à l'oritavancine n'est pas attendu en cas d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise, même si des précautions doivent être prises lors de la prescription d'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh classe C).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'oritavancine chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 1 200 mg et Tenkasi 400 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.
- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, la dilution et les solutés compatibles.

Respectez attentivement la posologie recommandée (voir rubrique 4.2) et les instructions de reconstitution et de dilution de Tenkasi 1 200 mg avant administration (voir rubrique 6.6).

Le flacon unique de 1 200 mg doit d'abord être reconstitué avec 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPI). La solution reconstituée doit être prélevée et ajoutée à une poche pour perfusion intraveineuse de 250 mL de solution injectable de glucose à 5 % (G5) ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour une perfusion intraveineuse de 1 heure (voir rubriques 6.2 et 6.6).

Se référer à Tenkasi 400 mg pour des informations pertinentes sur l'autre spécialité à base d'oritavancine.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation d'héparine sodique non fractionnée intraveineuse est contre-indiquée pendant 120 heures (5 jours) suivant l'administration de l'oritavancine car les résultats des tests évaluant le temps de céphaline activée (TCA) peuvent rester faussement élevés jusqu'à 120 heures après l'administration de l'oritavancine (voir rubrique 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères, notamment des réactions anaphylactiques et de choc anaphylactique ont été rapportés avec l'utilisation de l'oritavancine. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë durant une perfusion d'oritavancine, il faut interrompre immédiatement l'oritavancine et prendre des mesures appropriées.

Aucune donnée n'est disponible concernant la réaction croisée entre l'oritavancine et les autres glycopeptides, notamment la vancomycine. Avant d'utiliser l'oritavancine, il est important d'établir si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides (p. ex. vancomycine, télavancine). En raison du risque d'hypersensibilité croisée, il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux glycopeptides pendant et après la perfusion.

Réactions liées à la perfusion

L'oritavancine est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 1 heure afin de minimiser le risque de survenue de réactions liées à la perfusion. Les perfusions intraveineuses d'oritavancine peuvent provoquer des réactions telles qu'un érythème de la partie supérieure du corps, un prurit, une urticaire et/ou une éruption cutanée. Des réactions associées à la perfusion caractérisées par une douleur thoracique, une gêne thoracique, des frissons, des tremblements, une dorsalgie, une cervicalgie, une dyspnée, une hypoxie, une douleur abdominale et de la fièvre ont été observés avec l'utilisation de l'oritavancine, y compris après administration de plus d'une dose d'oritavancine au cours d'un seul cycle de traitement. Si des réactions surviennent, l'arrêt ou le ralentissement de la perfusion peut permettre la disparition de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Le solubilisant HPβCD est excrété dans les urines. La clairance de la HPβCD peut être réduite chez les patients insuffisants rénaux. La signification clinique en est inconnue.

Nécessité d'administrer d'autres agents antibactériens

L'oritavancine est active uniquement contre des bactéries à Gram-positif (voir rubrique 5.1). Dans le cas d'infections mixtes où l'on suspecte la présence de bactéries à Gram-négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, il convient d'administrer l'oritavancine en même temps qu'un ou plusieurs agent(s) antibactérien(s) approprié(s).

Utilisation concomitante de la warfarine

Il a été montré que l'oritavancine prolonge artificiellement le temps de Quick (TQ) et le rapport normalisé international (INR) pendant 12 heures au plus, ce qui signifie que la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine n'est pas fiable pendant 12 heures au plus suivant l'administration d'une dose d'oritavancine.

Interférence avec les tests sur la coagulation

Il a été montré que l'oritavancine interfère avec certains tests de la coagulation (voir rubriques 4.3 et 4.5). Il a été observé que l'oritavancine aux concentrations présentes dans le sang des patients après administration d'une dose unique prolonge artificiellement :

- Le TCA pendant une durée allant jusqu'à 120 heures ;
- Le TQ et l'INR pendant une durée allant jusqu'à 12 heures ;
- Le temps de coagulation activée (ACT) pendant une durée allant jusqu'à 24 heures ;
- Le temps de céphaline kaolin (TCK) pendant une durée allant jusqu'à 18 heures ; et
- Le temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT) pendant une durée allant jusqu'à 72 heures.

Ces effets sont dus à la liaison de l'oritavancine aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et à l'inhibition de leur action. Chez les patients dont le TCA doit être surveillé durant les 120 heures suivant l'administration de l'oritavancine, il convient d'envisager d'effectuer un test sur la coagulation ne dépendant pas des phospholipides, par exemple un dosage du Facteur Xa (chromogène) ou d'un autre anticoagulant n'impliquant pas la surveillance du TCA.

L'oritavancine n'a pas d'effet sur le dosage du facteur Xa par méthode chromogénique, le test du

temps de thrombine (TT) et les dosages utilisés pour le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH). *In vitro*, l'oritavancine 46,6 µg/mL n'a pas eu d'effet sur un test de résistance à la protéine C activée (RPCa), ce qui semble indiquer qu'il existe une faible probabilité que l'oritavancine interfère avec ce test. Cependant le test RPCa est basé sur les phospholipides et il ne peut être exclu que des concentrations plus élevées d'oritavancine qui peuvent être atteintes en clinique puissent interférer avec ce test.

Aucun effet de l'oritavancine sur le système de coagulation n'a été observé *in vivo* dans les études non cliniques et cliniques.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colites associées aux antibactériens et de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec l'oritavancine ; leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après avoir reçu l'oritavancine (voir rubrique 4.8). Dans de telles circonstances, l'utilisation de traitements symptomatiques et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagées.

Surinfection

L'utilisation d'antibiotiques peut augmenter le risque de prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection se produit, il convient de prendre les mesures appropriées.

Ostéomyélite

Dans des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM, le nombre de cas d'ostéomyélite rapportés était plus élevé dans le bras traité par oritavancine que dans celui traité par vancomycine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'ostéomyélite après l'administration d'oritavancine. Si une ostéomyélite est suspectée ou diagnostiquée, il convient d'instaurer une autre antibiothérapie appropriée.

Abcès

Dans des essais cliniques de Phase 3, un nombre légèrement plus élevé de cas d'abcès d'apparition nouvelle ont été rapportés dans le bras traité par l'oritavancine, comparé à celui traité par la vancomycine (4,6 % versus 3,4 %, respectivement) (voir rubrique 4.8). Si de tels abcès surviennent, il convient de prendre les mesures appropriées.

Limitations des données cliniques

Dans les deux principaux essais menés dans les IBAPTM, les types d'infections traitées se limitaient aux cellulites, à des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections n'a été étudié. Dans les études cliniques, l'expérience est limitée chez des patients présentant des bactériémies, des maladies vasculaires périphériques ou des neutropénies, chez des patients immunodéprimés, chez des patients de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez des patients présentant des infections dues à *Streptococcus pyogenes*.

Excipients

Ce médicament contient 2 400 mg d'hydroxypropylbétadex dans chaque flacon, ce qui équivaut à 9,6 mg/mL.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances métabolisées par le cytochrome P450

Une étude de détection des interactions médicamenteuses a été menée chez des volontaires sains (n = 16) ; elle a évalué l'administration concomitante d'une seule dose de 1 200 mg d'oritavancine et de substrats tests pour plusieurs enzymes du CYP450. L'oritavancine a été considérée comme étant un inhibiteur faible et non spécifique (CYP2C9 et CYP2C19) ou un faible inducteur (CYP3A4 et CYP2D6) de plusieurs isoformes CYP.

La prudence s'impose quand l'oritavancine est administrée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont principalement métabolisés par l'une des enzymes du CYP450 affectées (p. ex. la warfarine), car cette coadministration pourrait augmenter (p. ex. pour les substrats CYP2C9) ou réduire (p. ex pour les substrats CYP2D6) les concentrations des médicaments à marges thérapeutiques étroites. Les patients doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout signe de toxicité ou d'absence d'efficacité s'ils ont reçu de l'oritavancine pendant un traitement par un médicament susceptible d'être affecté (p. ex. les patients doivent être surveillés par rapport à la survenue d'hémorragie s'ils reçoivent en même temps l'oritavancine et la warfarine) (voir rubrique 4.4). Une étude d'interactions médicamenteuses a été menée chez 36 volontaires sains pour évaluer l'effet d'une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine sur la pharmacocinétique de la S-warfarine après administration d'une dose unique. La pharmacocinétique de la S-warfarine a été évaluée après administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine, administrée seule ou administrée simultanément, 24 ou 72 heures après une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine. Les résultats n'ont pas montré d'effet de l'oritavancine sur l'ASC et la C_{max} de la S-warfarine.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire (voir rubriques 4.3 et 4.4)

L'oritavancine se lie aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et inhibe leur action. Les concentrations sanguines d'oritavancine atteintes après des doses de 1 200 mg peuvent entraîner des valeurs faussement élevées de certaines analyses de laboratoire (voir tableau 1).

Tableau 1 : Tests de la coagulation modifiés par l'oritavancine

Test	Durée d'interférence
Temps de Quick (TQ)	Jusqu'à 12 heures
Rapport normalisé international (INR)	Jusqu'à 12 heures
Temps de céphaline activée (TCA)	Jusqu'à 120 heures
Temps de coagulation activée (ACT)	Jusqu'à 24 heures
Temps de céphaline kaolin (TCK)	Jusqu'à 18 heures
Temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT)	Jusqu'à 72 heures

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'oritavancine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de

précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tenkasi pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec oritavancine.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'oritavancine dans le lait (pour précision voir rubrique 5.3). Il n'a pas été établi si l'oritavancine/ses métabolites est/sont excrété(e)s dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir d'un traitement par Tenkasi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité causés par l'administration des plus fortes concentrations d'oritavancine. Toutefois, aucune donnée concernant l'effet de l'oritavancine sur la fertilité humaine n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tenkasi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses susceptibles d'affecter la conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 5\%$) étaient les suivants : nausées, réactions d'hypersensibilité, réactions au site de perfusion et maux de tête. L'effet indésirable grave rapporté le plus fréquemment était la cellulite (1,1 %). Les raisons d'interruption du traitement rapportées le plus fréquemment étaient la cellulite (0,4 %) et l'ostéomyélite (0,3 %). Le taux d'effets indésirables rapportés par les patientes était plus élevé que celui de ceux rapportés par les patients.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables pour l'oritavancine en dose unique rapportés dans l'ensemble des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM sont présentés par système d'organe dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables par système d'organe

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	Fréquent	Cellulites, abcès (au niveau d'un membre et sous-cutané)
	Peu fréquent	Ostéomyélites
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		

	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubriques 4.3 et 4.4) réaction anaphylactique
	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Peu fréquent	Hypoglycémie, hyperuricémie
Affections du système nerveux		
	Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses
	Rare	Tremblements*
Affections cardiaques		
	Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Peu fréquent	Bronchospasme, respiration sifflante, dyspnée*
	Rare	Hypoxie*
Affections gastro-intestinales		
	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Douleur abdominale*
Affections hépatobiliaires		
	Fréquent	Anomalies des tests d'exploration de la fonction hépatique (augmentation du taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate aminotransférase)
	Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin de bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, éruption cutanée, prurit
	Peu fréquent	Vasculite leucocytoclastique, angioedème, érythème multiforme, bouffées vasomotrices
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Ténosynovites
	Rare	Dorsalgie*, Cervicalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Réactions au site de perfusion**
	Peu fréquent	Douleur thoracique*, fièvre*
	Rare	Gêne thoracique*, frissons*

*Ces réactions peuvent être liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)

** Réactions au site de perfusion incluent : phlébite au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation, induration, prurit, éruption cutanée, œdème périphérique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans le programme clinique ayant porté sur 3 017 patients traités par oritavancine, aucun cas de surdosage accidentel à l'oritavancine n'a été rapporté.

L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques doivent être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, antibactériens du groupe des glycopeptides, Code ATC : J01XA05

Mécanisme d'action

L'oritavancine a trois mécanismes d'action : (i) inhibition de l'étape de transglycosylation (polymérisation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation au peptide souche du précurseur du peptidoglycane ; (ii) inhibition de l'étape de transpeptidation (réticulation) de la synthèse de la paroi cellulaire par fixation aux segments de liaison des peptides ; et (iii) perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne, conduisant à la dépolarisation, à la perméabilisation et à la mort rapide des cellules.

Résistance

Les organismes à Gram négatif sont intrinsèquement résistants à tous les glycopeptides, dont l'oritavancine.

Une résistance à l'oritavancine a été observée *in vitro* dans des isolats de *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine. Il n'est pas connu de résistance croisée entre l'oritavancine et les classes d'antibiotiques autres que les glycopeptides.

L'oritavancine exerce une activité *in vitro* réduite contre certains organismes à Gram positif du genre *Lactobacillus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*, qui sont intrinsèquement résistants aux glycopeptides.

Concentrations critiques

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) sont indiquées ci-dessous :

Tableau 3 : Critères d'interprétation de la sensibilité à l'oritavancine

Groupe d'organismes	Valeurs seuils de la CMI (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (Groupes A, B, C, G)	0,25	0,25
Groupe de <i>Streptocoques viridans</i> (groupe <i>S. anginosus</i> uniquement)	0,25	0,25

S = Sensible, R = Résistant

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'oritavancine pour la bactérie responsable de l'infection s'est avéré être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, sensibles *in vitro* à l'oritavancine.

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries considérées pertinentes

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes bien que les études *in vitro* ont suggéré qu'elles devraient être sensibles à l'oritavancine en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- Streptocoques bêta-hémolytiques du Groupe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tenkasi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique traités pour des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'oritavancine présente une pharmacocinétique linéaire à une dose allant jusqu'à 1 200 mg.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens ($\pm$ SD) des spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion et Tenkasi 1 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion) chez des patients présentant une IBAPTM après une dose unique de 1 200 mg sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens ($\pm$ SD) après une dose unique de 1 200 mg de Tenkasi 1 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion par perfusion intraveineuse sur 1 heure (N = 50) et Tenkasi 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion par perfusion intraveineuse sur 3 heures (N = 50) chez des patients présentant une IBAPTM

Paramètre pharmacocinétique	Tenkasi 1200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (1 heure) Moyenne ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (3 heures) Moyenne ($\pm$ SD)
C _{max} (μ g/mL)	148 ($\pm$ 43.0)	112 ($\pm$ 34.5)
AUC ₀₋₇₂ (h• μ g/mL)	1460 ($\pm$ 511)	1470 ($\pm$ 582)

C_{max}, concentration plasmatique maximale ; ASC₀₋₇₂, aire sous la courbe de la concentration plasmatique dutemps zéro à 72 heures ; SD, écart type.

Remarque : pour Tenkasi 400 mg, les données se réfèrent à l'administration de 3 flacons x 400 mg

Distribution

L'oritavancine se fixe à 85 % environ aux protéines plasmatiques humaines. D'après l'analyse PK de population, il est estimé que le volume de distribution total moyen est de l'ordre de 87,6 litres, ce qui indique que l'oritavancine est largement distribuée dans les tissus.

Les expositions (ASC₀₋₂₄) à l'oritavancine dans le liquide de bulles cutanées équivalaient à 20 % de celles dans le plasma après une seule dose de 800 mg administrée à des sujets sains.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été observé dans le plasma ou la bile de chiens ou de rats traités par l'oritavancine, respectivement. De plus, les études *in vitro* avec microsomes hépatiques humains ont indiqué que l'oritavancine n'est pas métabolisée.

Élimination

Aucune étude de bilan de masse n'a été réalisée chez l'Homme. Chez l'Homme, moins de 1 à 5 % de la dose a été retrouvé sous forme de substance active mère dans les selles et les urines respectivement après 2 semaines de recueil, indiquant que l'oritavancine est excrétée lentement sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne est de 245 heures (CV de 14,9 %), selon l'analyse PK de population de patients présentant une IBAPTM et ayant reçu une seule dose de 1 200 mg. La clairance totale moyenne dans la population est estimée à 0,445 l/h (CV de 27,2 %).

Dans une analyse PK de population, une relation entre la taille et la clairance a été identifiée, la clairance étant augmentée en même temps que la taille. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de la taille.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été étudiée dans des études de Phase 3 menées avec une seule dose chez des patients présentant une IBAPTM et ayant, une fonction rénale normale, CLCr $\geq$ 90 mL/min (n = 213), une insuffisance rénale légère, CLCr 60-89 mL/min (n = 59), une insuffisance rénale modérée, CLCr 30-59 mL/min (n = 22) et une insuffisance rénale sévère CLCr < 30 mL/min (n = 3). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucune étude dédiée n'a été menée chez des patients dialysés.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée tandis que les données sur l'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour recommander une adaptation posologique.

L'excipient hydroxypropylbétadex est excrété dans les urines. La clairance de l'hydroxypropylbétadex peut être réduite chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh, n = 20), et comparée à celle de sujets sains (n = 20) appariés pour le genre, l'âge et le poids. Aucun changement significatif n'a été identifié au niveau de la pharmacocinétique de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère.

Effets de l'âge, du poids, du genre et de l'origine ethnique.

L'analyse PK de population d'études de Phase 3 où il a été administré une seule dose à des patients présentant une IBAPTM a indiqué que le genre, l'âge, le poids ou l'origine ethnique n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement de la posologie n'est justifié dans ces sous-populations.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le principal effet toxicologique observé avec l'administration de l'oritavancine à des rats et des chiens

était une accumulation dose-dépendante de granules éosinophiles dans les macrophages tissulaires, dont les hépatocytes, les cellules épithéliales corticales rénales, les cellules des surrénales et les macrophages du système réticulo-endothélial. L'apparition de granules éosinophiles ne s'est pas produite après l'administration d'une dose unique et, *in vitro*, n'a pas significativement affecté la fonction innée des macrophages à une dose unique intracellulaire de 1 200 mg.

Des augmentations modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement, du taux d'enzymes hépatiques (alanine transaminase et aspartate transaminase) ont été observées chez le rat et le chien. Les changements biochimiques associés à la fonction rénale, notamment une diminution de la densité urinaire et du pH, de légères augmentations de l'azote uréique sérique et des augmentations sporadiques de la créatinine étaient présentes chez le rat ainsi que chez le chien après un traitement de deux semaines. Une dégénérescence vacuolaire tubulaire minimale réversible a également été observée dans les reins de rats, en raison d'un effet bien connu de l'hydroxypropylbétadex dans la formulation. Une hématopoïèse extra-médullaire a été observée dans la rate du rat. Cette observation histopathologique était associée à une augmentation du volume ainsi qu'à une augmentation du poids de la rate. L'exposition chez le rat à la dose sans effet toxique observée (DSET) se situait autour de l'exposition observée chez l'homme, selon l'ASC.

Des réactions de type histaminique liées à la perfusion se sont produites immédiatement ou juste après l'administration de l'oritavancine chez le rat et chez le chien. Ces réactions étaient associées à une mortalité à des posologies plus faibles chez les rats que chez les rates dans les études avec une administration unique. Cependant, cette différence liée au sexe n'a pas été observée dans d'autres espèces. Des études de 30 jours chez des rats et chiens nouveau-nés ont montré les mêmes effets sur les tissus que ceux observés chez les animaux adultes, dont une sensibilité aux réactions de type histaminique liées à la perfusion. La mortalité a été observée chez les rats nouveau-nés à des doses plus faibles que celles chez l'adulte.

L'oritavancine ne s'est pas révélée être génotoxique lors des études standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Le potentiel cancérigène de l'oritavancine n'a pas été évalué.

Lors d'administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 30 mg/kg, l'oritavancine n'a pas affecté la fertilité ou les performances de reproduction des rats et rates. Les études chez des rates et des lapines gravides n'ont identifié aucun effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon/du fœtus, la mise bas ou le développement post-natal. Il n'y a eu aucune preuve de transfert transplacentaire de l'oritavancine chez la rate gravide. L'exposition chez le rat à la DSET se situait autour de l'exposition observée chez l'homme, selon l'ASC.

Après une seule perfusion intraveineuse chez des rates allaitantes, l'oritavancine radiomarquée^[14C] a été excrétée dans le lait et absorbée par les petits allaités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex

Mannitol

Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Les produits médicamenteux formulés à un pH basique ou neutre pourraient être incompatibles avec l'oritavancine (voir rubrique 6.6).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être ensuite immédiatement diluée dans une poche de solution à 50 mg/mL (5 %) de glucose ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion intraveineuse.

Après dilution

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et elles ne doivent pas dépasser 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 12 heures à une température comprise entre 2°C -8 °C après la dilution dans la poche de solution à 5 % de glucose ou à 0.9% de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution et la dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type 1 de 50 mL à usage unique, munis de bouchons en caoutchouc et d'un opercule détachable en aluminium.

Chaque boîte contient 1 flacon individuel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique. Tenkasi doit être préparé en utilisant des procédures aseptiques.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.
- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, la dilution et les solutés compatibles.

Respectez attentivement les instructions recommandées pour chaque spécialité .

Un flacon de Tenkasi 1 200 mg doit être reconstitué et dilué pour préparer une seule dose IV de 1 200 mg.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparation injectable puis le concentré obtenu doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose ou à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à rose. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules.

Reconstitution :

- 40 mL d'eau stérile pour préparation injectable (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu du flacon et obtenir ainsi une solution à 30 mg/mL

- par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI stérile délicatement le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner le flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : Une poche de solution à 5 % de glucose (G5) ou à 9 mg/mL (0,9%) de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse doit être utilisée pour la dilution.

Dilution :

- Aspirer et jeter 40 mL prélevés dans une poche pour perfusion intraveineuse de G5 de 250 mL ou de 0,9% de chlorure de sodium.
- Aspirer 40 mL du flacon reconstitué et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de G5 ou de 0,9% de chlorure de sodium jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 250 mL. Cela donne une concentration de 4,8 mg/mL d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation à administrer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Se référer à Tenkasi 400 mg pour des informations pertinentes sur l'autre spécialité à base d'oritavancine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/03/2015
Date du dernier renouvellement : 13/01/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tenkasi 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalent à 400 mg d'oritavancine.
Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution pour perfusion contient 1,2 mg d'oritavancine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol
Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
3 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tenkasi 400 mg, poudre pour solution à diluer
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

400 mg d'oritavancine (sous forme de diphosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol
Acide phosphorique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utiliser par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON

UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tenkasi 1 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalent à 1 200 mg d'oritavancine.
Après reconstitution et dilution, 1 mL de solution pour perfusion contient 4,8 mg d'oritavancine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Hydroxypropylbétadex
Mannitol
Acide phosphorique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tenkasi 1 200 mg poudre pour solution à diluer
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 200 mg d'oritavancine (sous forme de diphosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Hydroxypropylbétadex
Mannitol
Acide phosphorique
Hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utiliser par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A**

LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

B. NOTICE

Notice : information du patient

Tenkasi 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion oritavancine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tenkasi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tenkasi
3. Comment utiliser Tenkasi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tenkasi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tenkasi et dans quel cas est-il utilisé ?

Tenkasi est un antibiotique qui contient la substance active « oritavancine ». L'oritavancine est un antibiotique (qui appartient à la famille des lipoglycopeptides) qui peut tuer ou arrêter la prolifération de certaines bactéries.

Tenkasi est utilisé pour traiter des infections de la peau et des tissus mous.

Il est réservé aux adultes et aux enfants âgés de 3 mois et plus.

Tenkasi peut être utilisé uniquement pour traiter des infections causées par des bactéries connues sous le nom de bactéries à Gram-positif. Dans des infections mixtes où l'implication d'autres types de bactéries est suspectée, votre médecin vous prescrira d'autres antibiotiques appropriés en même temps que Tenkasi.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tenkasi ?

N'utilisez jamais Tenkasi :

- si vous êtes allergique à l'oritavancine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- s'il est attendu que vous receviez un médicament anticoagulant (de l'héparine sodique non fractionnée) dans les 5 jours (120 heures) suivant l'administration de la dose de Tenkasi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Tenkasi :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre antibiotique de la famille des glycopeptides (tels que la vancomycine et la télavancine).
- Si vous avez déjà eu une diarrhée sévère pendant ou après un traitement antibiotique antérieur.
- Si vous avez ou s'il est suspecté que vous avez une infection au niveau de l'os causée par des bactéries (ostéomyélite). Votre médecin vous traitera si nécessaire.
- Si vous avez ou si une collection remplie de pus dans la peau (abcès) est suspectée. Votre médecin vous traitera si besoin.

Les perfusions intraveineuses de Tenkasi peuvent provoquer une rougeur de la partie supérieure du corps, une urticaire, des démangeaisons et/ou des éruptions cutanées. Des réactions associées à la perfusion caractérisées par des douleurs thoraciques, de la gêne thoracique, des frissons, des tremblements, des douleurs dorsales, des douleurs au cou, de l'essoufflement, des douleurs abdominales, de la fièvre et des maux de tête, de la fatigue, de la somnolence qui pourraient être des symptômes d'hypoxie, ont également été observés. Si vous présentez ces types de réaction, votre médecin pourra décider d'arrêter ou de ralentir la perfusion.

Tenkasi peut interférer avec des analyses de laboratoire qui permettent de savoir si votre sang peut se coaguler comme il faut, et en fausser les résultats.

Bien que des antibiotiques comme Tenkasi puissent lutter contre certaines bactéries, il est possible qu'ils ne soient pas actifs contre d'autres bactéries ou champignons, et que ces derniers continuent à se développer. C'est ce que l'on appelle une « prolifération ». Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera en conséquence si besoin.

Après avoir reçu Tenkasi, il est possible que vous contractiez une nouvelle infection à un autre endroit sur votre peau. Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera si cela s'avère nécessaire.

Enfants et adolescents

Tenkasi ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 mois. L'utilisation du Tenkasi n'a pas encore été étudiée dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Tenkasi

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si vous devez recevoir un anticoagulant appelé « héparine non fractionnée », veuillez alors informer votre médecin que vous avez reçu Tenkasi au cours des 5 derniers jours (120 heures).

Il est particulièrement important que vous informiez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui empêchent le sang de coaguler (anticoagulants oraux tels que des anticoagulants coumariniques). Tenkasi peut interférer avec les examens de laboratoire ou les tests d'autocontrôle qui mesurent la coagulation sanguine (INR), et peut provoquer un résultat faux jusqu'à 12 heures après la perfusion.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, à moins qu'il ne soit estimé que le bénéfice soit supérieur au risque pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tenkasi peut vous provoquer des vertiges qui sont susceptibles d'influencer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Tenkasi ?

Tenkasi est disponible en Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg. Les deux spécialités se différencient par la quantité d'oritavancine par flacon, la durée de la perfusion et les instructions de préparation pour l'administration.

Votre médecin ou votre infirmière vous administrera avec précaution Tenkasi 400 mg sous la forme d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

Chez les adultes, la dose recommandée est une seule perfusion de 1 200 mg administrée (équivalent à 3 flacons de 400 mg) dans une veine pendant 3 heures.

Pour les patients pédiatriques âgés de 3 mois et plus, la dose recommandée de Tenkasi sera calculée en fonction du poids et de l'âge : une perfusion unique de 15 mg pour chaque kg de poids corporel administrée dans une veine pendant 3 heures (maximum 1 200 mg). Se référer à la rubrique 6 pour plus d'informations.

Si vous avez utilisé plus de Tenkasi que vous n'auriez dû

Votre médecin décidera comment vous traiter, ainsi que du moment où le traitement devra être interrompu ; en outre, il vous surveillera afin de détecter tout signe éventuel d'un effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez une réaction à la perfusion avec un des symptômes suivants :

- Rougeur du visage et de la partie supérieure du corps, urticaire, démangeaisons et/ou éruptions cutanées ;
- Respiration sifflante ;
- Essoufflement ;
- Gonflement brutal autour de la gorge ou sous la peau ;
- Frissons ou tremblements ;
- Pouls rapide ou faible ;
- Douleur ou constriction thoracique ;
- Diminution de la pression artérielle (qui pourrait vous faire sentir faible ou étourdi).

De telles réactions peuvent mettre votre vie en danger.

Autres effets indésirables survenant avec les fréquences suivantes :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- Diminution du nombre de globules rouges ou taux d'hémoglobine inférieur à la normale ;
- Sensation de vertiges ;
- Maux de tête ;
- Envie de vomir (nausée) ou vomir réellement (vomissement) ;
- Diarrhée ;
- Constipation ;
- Douleur ou irritation à l'endroit où l'injection a été faite ;
- Démangeaisons, éruption cutanée ;
- Douleur musculaire ;
- Production d'une plus grande quantité d'enzymes par votre foie (comme le montreront les analyses de sang) ;
- Battement très rapide ou plus rapide du cœur ;
- Aggravation d'une infection ou nouvelle infection sur une autre zone de votre peau ;
- Zone gonflée et rougie sur la peau ou sous la peau qui paraît chaude et sensible ;
- Accumulation de pus sous la peau.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum)

- Taux d'éosinophiles, un type de globule blanc (éosinophilie), plus élevé que la normale ;
- Faible taux de sucre dans le sang ;
- Taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang ;
- Éruption cutanée sévère ;

- Bouffées vasomotrices ;
- Inflammation autour d'un tendon (connue sous le nom de ténosynovite) ;
- Infection au niveau de l'os causée par des bactéries (connue sous le nom d'ostéomyélite) ;
- Nombre de plaquettes dans le sang inférieur à la limite inférieure de la normale (connu sous le nom de thrombocytopénie) ;
- Douleurs abdominales ;
- Douleurs thoraciques ;
- Fièvre ;
- Essoufflement.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1000 au maximum)

- Maux de tête, fatigue, somnolence pouvant être des symptômes en lien avec un faible taux d'oxygène dans les tissus de votre organisme (hypoxie) ;
- Douleurs dorsales ;
- Douleurs du cou ;
- Frissons ;
- Tremblements.

Effets indésirables additionnels chez les enfants et les adolescents

Les effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables observés uniquement chez les enfants sont : irritabilité, modifications du tracé électrique du cœur sur l'ECG (transitoires, asymptomatiques et non associées à d'autres anomalies de l'ECG), infection de l'intestin (colite à *Clostridioides difficile*).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tenkasi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 12 heures à 25 °C et 24 heures à 2 °C-8 °C pour Tenkasi dilué dans une poche de perfusion intraveineuse à 5 % de glucose.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tenkasi

- La substance active est l'oritavancine. Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 400 mg d'oritavancine.
- Les autres composants sont le mannitol et l'acide phosphorique (pour ajustement du pH).

Qu'est-ce que Tenkasi et contenu de l'emballage extérieur

- Tenkasi est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.
- Tenkasi est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, conditionnée dans un flacon en verre de 50 mL.
- Tenkasi est vendu en boîtes de 3 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Tenkasi est destiné à être administré par voie intraveineuse (IV), seulement après avoir été reconstitué et dilué.

Tenkasi devrait être préparé en utilisant des procédures aseptiques.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.

- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, de dilution et les solutés compatibles. Respecter attentivement les instructions recommandées pour chaque spécialité.

Trois flacons de Tenkasi 400 mg doivent être reconstitués et dilués pour préparer une seule dose IV de 1 200 mg. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables puis le concentré obtenu ainsi doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à jaune pâle. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules. Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation de Tenkasi.

Adultes

Trois flacons de Tenkasi 400 mg doivent être reconstitués et dilués pour préparer une seule dose IV de 1 200 mg.

Reconstitution: une procédure aseptique doit être utilisée pour reconstituer trois flacons de 400 mg de Tenkasi.

- 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon afin d'obtenir une solution de 10 mg/mL par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI stérile avec précautions le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

La solution reconstituée doit être ensuite immédiatement diluée dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse.

Dilution: trois flacons reconstitués sont requis pour la dilution en vue de l'administration d'une seule perfusion IV de 1 200 mg. C'est uniquement une poche de solution à 5 % de glucose (G5) pour perfusion intraveineuse qui doit être utilisée pour la dilution.

Pour diluer :

- Aspirer et jeter 120 mL prélevés dans une poche pour perfusion intraveineuse de G5 de 1.000 mL.
- Aspirer 40 mL dans chacun des trois flacons reconstitués et les ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de G5 jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 1 000 mL. Cela donne une concentration de 1,2 mg/mL d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation du produit à administrer.

Utilisation dans la population pédiatrique (âgée de 3 mois à < 18 ans)

Calculer la dose d'oritavancine nécessaire en fonction du poids du patient (une perfusion unique de 15 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur 3 heures).

Déterminez le nombre de flacons d'oritavancine nécessaire pour le patient (chaque flacon contient 400 mg d'oritavancine).

Reconstitution :

- 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon et obtenir ainsi une solution de 10 mg/mL par flacon.
- Pour éviter une formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI stérile avec précautions, le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : Seule une poche de solution à 5% de glucose (G5) pour perfusion doit être utilisée pour la dilution. Ne pas utiliser une solution de chlorure de sodium pour la dilution.

Pour diluer :

Prélever le volume nécessaire d'oritavancine avec une seringue stérile et l'ajouter à la poche de solution de G5 pour perfusion intraveineuse (se référer au Tableau 1 pour des exemples appropriés). La taille de la poche pour perfusion intraveineuse sera déterminée en fonction du volume total à administrer. Pour les petits volumes, un pousse-seringue peut être utilisé.

Tableau 1 : 15 mg/kg d'Oritavancine : perfusion de 3 heures (concentration de 1,2 mg/mL)

Poids du patient (kg)	Dose d'Oritavancine calculée (mg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume d'Oritavancine reconstituée (mL)	Volume de G5 à ajouter à la poche pour perfusion 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

Calculs

1) Utiliser le poids réel du patient – ARRONDIR UNIQUEMENT AU NOMBRE ENTIER LE PLUS PROCHE.

2) Dose : Poids (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (Dose maximale 1200 mg)

3) Volume total de la perfusion : Dose (mg) ÷ 1,2 mg/mL = _____ mL

4) Volume d'oritavancine reconstituée : Dose (mg) ÷ 10 = _____ mL

5) Volume de G5 à ajouter à la poche pour perfusion IV : Volume total de perfusion (C) - Volume d'oritavancine reconstituée (D) = _____ mL

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C et 24 heures à une température comprise entre 2°C -8°C pour le Tenkasi dilué dans la poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse.

Notice : information du patient

Tenkasi 1 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion oritavancine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tenkasi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tenkasi
3. Comment utiliser Tenkasi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tenkasi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

2. Qu'est-ce que Tenkasi et dans quel cas est-il utilisé ?

Tenkasi est un antibiotique qui contient la substance active « oritavancine ». L'oritavancine est un antibiotique (qui appartient à la famille des lipoglycopeptides) qui peut tuer ou arrêter la prolifération de certaines bactéries.

Tenkasi est utilisé pour traiter des infections de la peau et des tissus mous.
Il est réservé aux adultes.

Tenkasi peut être utilisé uniquement pour traiter des infections causées par des bactéries connues sous le nom de bactéries à Gram positif. Dans des infections mixtes où l'implication d'autres types de bactéries est suspectée, votre médecin vous prescrira d'autres antibiotiques appropriés en même temps que Tenkasi.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tenkasi ?

N'utilisez jamais Tenkasi :

- si vous êtes allergique à l'oritavancine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- s'il est attendu que vous receviez un médicament anticoagulant (de l'héparine sodique non fractionnée) dans les 5 jours (120 heures) suivant l'administration de la dose de Tenkasi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Tenkasi :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre antibiotique de la famille des glycopeptides (tels que la vancomycine et la télavancine).
- Si vous avez déjà eu une diarrhée sévère pendant ou après un traitement antibiotique antérieur.
- Si vous avez ou s'il est suspecté que vous avez une infection au niveau de l'os causée par des bactéries (ostéomyélite). Votre médecin vous traitera si nécessaire.
- Si vous avez ou si une collection remplie de pus dans la peau (abcès) est suspectée. Votre médecin vous traitera si besoin.

Les perfusions intraveineuses de Tenkasi peuvent provoquer une rougeur de la partie supérieure du corps, une urticaire, des démangeaisons et/ou des éruptions cutanées. Des réactions associées à la perfusion caractérisées par des douleurs thoraciques, de la gêne thoracique, des frissons, des tremblements, des douleurs dorsales, des douleurs au cou, de l'essoufflement, des douleurs abdominales, de la fièvre et des maux de tête, de la fatigue, de la somnolence qui pourraient être des symptômes d'hypoxie, ont également été observés. Si vous présentez ces types de réaction, votre médecin pourra décider d'arrêter ou de ralentir la perfusion.

Tenkasi peut interférer avec des analyses de laboratoire qui permettent de savoir si votre sang peut se coaguler comme il faut, et en fausser les résultats.

Bien que des antibiotiques comme Tenkasi puissent lutter contre certaines bactéries, il est possible qu'ils ne soient pas actifs contre d'autres bactéries ou champignons, et que ces derniers continuent à se développer. C'est ce que l'on appelle une « prolifération ». Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera en conséquence si besoin.

Après avoir reçu Tenkasi, il est possible que vous contractiez une nouvelle infection à un autre endroit sur votre peau. Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera si cela s'avère nécessaire.

Enfants et adolescents

Tenkasi ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tenkasi

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si vous devez recevoir un anticoagulant appelé « héparine non fractionnée », veuillez alors informer votre médecin que vous avez reçu Tenkasi au cours des 5 derniers jours (120 heures).

Il est particulièrement important que vous informiez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui empêchent le sang de coaguler (anticoagulants oraux tels que des anticoagulants coumariniques). Tenkasi peut interférer avec les examens de laboratoire ou les tests d'autocontrôle qui mesurent la coagulation sanguine (INR), et peut provoquer un résultat faux jusqu'à 12 heures après la perfusion.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, à moins qu'il ne soit estimé que le bénéfice soit supérieur au risque pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tenkasi peut occasionner des sensations vertigineuses qui sont susceptibles d'influencer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Tenkasi contient de la cyclodextrine

Tenkasi 1 200 mg contient 2 400 mg d'hydroxypropylbétadex dans chaque flacon, ce qui équivaut à 9,6 mg/mL.

3. Comment utiliser Tenkasi ?

Tenkasi est disponible en Tenkasi 1 200 mg et Tenkasi 400 mg. Les deux spécialités se différencient par la quantité d'oritavancine par flacon, la durée de la perfusion et les instructions de préparation pour l'administration.

Votre médecin ou votre infirmière vous administrera avec précaution Tenkasi 1 200 mg sous la forme

d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

La dose recommandée est une seule perfusion de 1 200 mg administrée dans une veine pendant 1 heure.

Si vous avez utilisé plus de Tenkasi que vous n'auriez dû

Votre médecin décidera comment vous traiter, ainsi que du moment où le traitement devra être interrompu ; en outre, il vous surveillera afin de détecter tout signe éventuel d'un effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez une réaction à la perfusion avec un des symptômes suivants :

- Rougeur du visage et de la partie supérieure du corps, urticaire, démangeaisons et/ou éruptions cutanées ;
- Respiration sifflante ;
- Essoufflement ;
- Gonflement brutal autour de la gorge ou sous la peau ;
- Frissons ou tremblements ;
- Pouls rapide ou faible ;
- Douleur ou constriction thoracique ;
- Diminution de la pression artérielle (qui pourrait vous faire sentir faible ou étourdi).

De telles réactions peuvent mettre votre vie en danger.

Autres effets indésirables survenant avec les fréquences suivantes :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum)

- Diminution du nombre de globules rouges ou taux d'hémoglobine inférieur à la normale ;
- Sensation de vertiges ;
- Maux de tête ;
- Envie de vomir (nausée) ou vomir réellement (vomissement) ;
- Diarrhée ;
- Constipation ;
- Douleur ou irritation à l'endroit où l'injection a été faite ;
- Démangeaisons, éruption cutanée ;
- Douleur musculaire ;
- Production d'une plus grande quantité d'enzymes par votre foie (comme le montreront les analyses de sang) ;
- Battement très rapide ou plus rapide du cœur ;
- Aggravation d'une infection ou nouvelle infection sur une autre zone de votre peau ;
- Zone gonflée et rougie sur la peau ou sous la peau qui paraît chaude et sensible ;
- Accumulation de pus sous la peau.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum)

- Taux d'éosinophiles, un type de globule blanc (éosinophilie), plus élevé que la normale ;
- Faible taux de sucre dans le sang ;
- Taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang ;
- Éruption cutanée sévère ;
- Bouffées vasomotrices ;
- Inflammation autour d'un tendon (connue sous le nom de ténosynovite) ;
- Infection au niveau de l'os causée par des bactéries (connue sous le nom d'ostéomyélite) ;

- Nombre de plaquettes dans le sang inférieur à la limite inférieure de la normale (connu sous le nom de thrombocytopénie) ;
- Douleurs abdominales ;
- Douleurs thoraciques ;
- Fièvre ;
- Essoufflement.

Effets indésirables rares (peuvent affecter 1 personne sur 1000 au maximum)

- Maux de tête, fatigue, somnolence pouvant être des symptômes en lien avec un faible taux d'oxygène dans les tissus de votre organisme (hypoxie) ;
- Douleurs dorsales ;
- Douleurs du cou ;
- Frissons ;
- Tremblements.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tenkasi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à 25 °C et 12 heures à 2 °C-8 °C pour Tenkasi dilué dans une poche de perfusion intraveineuse à 5 % de glucose ou 0,9 % de chlorure de sodium.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tenkasi

- La substance active est l'oritavancine. Le flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 1 200 mg d'oritavancine.
- Les autres composants sont l'hydroxypropylbétadex (voir rubrique 2 « Tenkasi contient de la cyclodextrine »), le mannitol, l'acide phosphorique (pour ajustement du pH) et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Qu'est-ce que Tenkasi et contenu de l'emballage extérieur

- Tenkasi est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.
- Tenkasi est une poudre de couleur blanche à blanc cassé à rose, conditionnée dans un flacon en

- verre de 50 mL.
- Tenkasi est vendu en boîtes de 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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.
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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MENARINI France

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.

Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Tenkasi est destiné à être administré par voie intraveineuse (IV), seulement après avoir été reconstitué et dilué.

Tenkasi devrait être préparé en utilisant des procédures aseptiques.

Il existe deux spécialités à base d'oritavancine (Tenkasi 400 mg et Tenkasi 1 200 mg) qui :

- Ont des présentations avec différents dosages d'oritavancine.
- Ont une durée de perfusion recommandée différente.
- Ont des instructions de préparation différentes, y compris des différences dans la reconstitution, la dilution et les solutés compatibles.

Respectez attentivement les instructions recommandées pour chaque spécialité

Un flacon de Tenkasi 1 200 mg doit être reconstitué et dilué pour préparer une seule dose IV de 1 200 mg.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparation injectable puis le concentré obtenu ainsi doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose ou à 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à rose. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules. Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation de Tenkasi.

Reconstitution:

- 40 mL d'eau stérile pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés à l'aide d'une seringue stérile pour reconstituer le contenu du flacon afin d'obtenir une solution à 30 mg/mL par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI délicatement le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner le flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : Une poche de solution à 5 % de glucose (G5) ou à 9 mg/mL (0,9 %) de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse doit être utilisée pour la dilution.

Pour diluer :

- Aspirer et jeter 40 mL prélevés dans une poche pour perfusion intraveineuse de G5 de 250 mL ou de 0,9 % de chlorure de sodium.
- Aspirer 40 mL du flacon reconstitué et l'ajouter dans la poche pour perfusion intraveineuse de G5 ou de 0,9 % de chlorure de sodium jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 250 mL. Cela donne une concentration de 4,8 mg/mL d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation à administrer.

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C et 12 heures à une température comprise entre 2 °C -8 °C à une température comprise entre 2-8°C pour le Tenkasi dilué dans la poche de solution à 5 % de glucose ou à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse.