

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 400 mg di oritavancina.

Dopo la ricostituzione, 1 mL della soluzione contiene 10 mg di oritavancina.

Dopo la diluizione, 1 mL della soluzione per infusione contiene 1,2 mg di oritavancina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tenkasi è indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Adulti*

1 200 mg somministrati come singola dose mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore.

##### *Pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni*

15 mg/kg somministrati in dose singola mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore (massimo 1 200 mg).

Fare riferimento alla Tabella 1 per esempi pertinenti e al paragrafo 6.6 per ulteriori dettagli.

**Tabella 1: Dose di oritavancina 15 mg/kg di peso corporeo: infusione di 3 ore (concentrazione di 1,2 mg/mL)**

Peso del paziente (kg)	Dose di oritavancina calcolata (mg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume di oritavancina ricostituita (mL)	Volume di D5W da aggiungere alla sacca per infusione

				<b>endovenosa (IV-Bag) (mL)</b>
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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono richieste titolazioni del dosaggio per i pazienti  $\geq 65$  anni di età (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Dati molto limitati solo disponibili in pazienti con compromissione renale severa. La compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di oritavancina (vedere paragrafo 5.2), tuttavia si deve usare cautela quando si prescrive oritavancina a pazienti con compromissione renale severa. L'orbitavancina non viene rimossa dal sangue mediante le procedure di emodialisi.

#### *Compromissione epatica*

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh Classe B) (vedere paragrafo 5.2). Non è stata valutata la farmacocinetica dell'orbitavancina nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), tuttavia, basandosi sui parametri farmacocinetici, non è atteso alcun impatto sull'esposizione ad orbitavancina nei casi di compromissione epatica severa. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose, anche se deve essere prestata attenzione quando orbitavancina viene prescritta in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia dell'orbitavancina nei pazienti pediatrici di età  $< 3$  mesi non sono state ancora stabilite.

### Modo di somministrazione

#### Uso endovenoso.

Esistono due medicinali a base di orbitavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di orbitavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2) e le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di Tenkasi 400 mg prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Ciascuno dei tre flaconcini da 400 mg deve essere prima ricostituito con 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI). Le soluzioni ricostituite devono essere prelevate e aggiunte a una sacca endovenosa da 1 000 mL di glucosio al 5% (D5W) per un'infusione endovenosa della durata di 3 ore (vedere paragrafo 6.6).

Per la diluizione deve essere utilizzato solo D5W. La soluzione di cloruro di sodio non deve essere utilizzata per la diluizione (vedere paragrafo 6.2)

Fare riferimento a Tenkasi 1 200 mg per informazioni rilevanti sull'altro medicinale a base di oritavancina.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso endovenoso di eparina sodica non frazionata è controindicato per 120 ore (5 giorni) dopo la somministrazione di oritavancina poiché i risultati del test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono rimanere falsamente elevati fino a 120 ore dopo la somministrazione di oritavancina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico, sono state segnalate con l'uso di oritavancina. Se si verifica una reazione di ipersensibilità acuta durante l'infusione di oritavancina, la somministrazione di oritavancina deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita l'appropriata terapia di supporto.

Non sono disponibili dati sulla cross-reattività fra oritavancina e altri glicopeptidi, compresa la vancomicina. Prima di usare l'orbitavancina è importante chiedere con attenzione informazioni sulle reazioni precedenti di ipersensibilità ai glicopeptidi (ad es. vancomicina, telavancina). A causa della possibilità di ipersensibilità crociata, è necessario effettuare un attento monitoraggio dei pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai glicopeptidi durante e dopo l'infusione.

##### Reazioni correlate all'infusione

Per minimizzare il rischio di reazioni correlate all'infusione l'orbitavancina viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore. Le infusioni endovenose di orbitavancina possono provocare reazioni come vampate nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzione cutanea. Sono state osservate con l'uso di orbitavancina reazioni associate all'infusione caratterizzate da dolore toracico, fastidio al torace, brividi, tremore, dolore dorsale, dolore al collo, dispnea, ipossia, dolore addominale e febbre, anche dopo la somministrazione di più di una dose di orbitavancina mgdurante un singolo ciclo di terapia.

Se si verificano queste reazioni, l'interruzione o il rallentamento dell'infusione potrebbe indurre la scomparsa dei suddetti sintomi (vedere paragrafo 4.8).

##### Necessità di agenti antibatterici aggiuntivi

L'oritavancina è attiva soltanto contro i batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1). Nelle infezioni miste dove si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di certi tipi di batteri anaerobici, l'oritavancina deve essere co-somministrata con l'agente o gli agenti antibatterici appropriati.

#### Uso concomitante di warfarin

L'oritavancina ha dimostrato di prolungare artificialmente il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a un massimo di 12 ore, il che rende il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di warfarin non affidabile fino a 12 ore dopo una dose di oritavancina.

#### Interferenza con le prove di coagulazione

L'oritavancina ha dimostrato di interferire con i risultati di determinati test di coagulazione di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Le concentrazioni ematiche di oritavancina in pazienti trattati con una dose singola hanno dimostrato di prolungare artificialmente:

- il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) fino a 120 ore,
- il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a 12 ore,
- il tempo di coagulazione attivato (ACT) fino a 24 ore,
- il tempo di coagulazione con silice (SCT) fino a 18 ore, e
- il test con il veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT) fino a 72 ore.

Questi effetti derivano dal fatto che l'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test della coagulazione comunemente utilizzati in laboratorio. Per i pazienti che necessitano di monitoraggio dell'aPTT entro 120 ore dalla somministrazione dell'oritavancina, può essere preso in considerazione un test di coagulazione non dipendente dai fosfolipidi come un test cromogenico basato sul Fattore Xa o un anticoagulante alternativo che non richiede il monitoraggio dell'aPTT.

Il test cromogenico anti-fattore Xa, il test del tempo di trombina (TT) e i test diagnostici per la trombocitopenia da eparina (HIT) non subiscono l'effetto di oritavancina. In vitro, l'oritavancina alla dose di 46,6 µg/mL non ha avuto effetti sul test di resistenza della proteina C attivata (APCR), indicando una bassa probabilità di interferenza dell'oritavancina con questo test. Tuttavia, essendo l'APCR un test basato su fosfolipidi, non è possibile escludere la possibilità che concentrazioni più alte di oritavancina che potrebbero verificarsi durante l'uso clinico possano interferire con questo test.

In studi non clinici e clinici, non sono stati osservati effetti dell'oritavancina sul sistema di coagulazione in vivo.

#### Diarrea associata al *Clostridoides difficile*

La colite associata agli antibatterici e la colite pseudomembranosa sono state segnalate per l'oritavancina, e possono essere di gravità da lieve a diarrea con pericolo di vita. È pertanto importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea in seguito alla somministrazione di oritavancina (vedere paragrafo 4.8). In questa circostanza deve essere considerato l'uso di misure di supporto con la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridoides difficile*.

#### Superinfezione

L'uso di medicinali antibatterici può aumentare il rischio di crescita eccessiva di micro-organismi non sensibili. In caso di superinfezione devono essere adottate le misure appropriate.

#### Osteomielite

Negli studi clinici di Fase 3 sulle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI), nel braccio trattato con oritavancina è stato segnalato un numero maggiore di casi di

osteomielite rispetto al braccio trattato con vancomicina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'osteomielite dopo la somministrazione di oritavancina. In caso di sospetto o di diagnosi di osteomielite, deve essere istituita la terapia antibatterica alternativa appropriata.

#### Accesso

Negli studi clinici di Fase 3, nel braccio trattato con oritavancina è stata segnalata la presenza di un numero leggermente superiore di casi di ascessi di recente insorgenza rispetto al braccio trattato con vancomicina (4,6% rispetto a 3,4%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di presenza di ascessi di recente insorgenza, devono essere adottate le misure appropriate.

#### Limitazioni dei dati clinici

Nei due studi clinici maggiori nelle ABSSI i tipi di infezioni trattate erano limitati esclusivamente a cellulite, ascessi e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni. Esiste un'esperienza limitata negli studi clinici nei pazienti con batteriemia, malattia vascolare periferica o neutropenia, nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti di età superiore ai 65 anni, in pazienti con compromissione renale severa e nelle infezioni causate da *Streptococcus pyogenes*.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Sostanze metabolizzate dal citocromo P450

Uno studio clinico di screening di interazione farmacologica è stato condotto su volontari sani ( $n = 16$ ) per valutare la somministrazione concomitante di una singola dose di 1 200 mg di oritavancina con substrati sonda (*probe substrate*) per diversi enzimi del CYP450. L'orbitavancina è risultata un debole inibitore aspecifico (CYP2C9 e CYP2C19) o un debole induttore (CYP3A4 e CYP2D6) di diverse isoforme CYP.

È necessario esercitare cautela quando si somministra l'orbitavancina contemporaneamente a medicinali con una finestra terapeutica stretta che vengono metabolizzati principalmente da uno degli enzimi del CYP450 affetti (ad es., warfarin), perché la somministrazione concomitante può accrescere (ad es., per i substrati CYP2C9) o ridurre (ad es., per i substrati CYP2D6) le concentrazioni del medicinale con una finestra terapeutica ristretta. I pazienti devono essere strettamente monitorizzati per segni di tossicità o mancata efficacia se hanno ricevuto l'orbitavancina durante il trattamento con un composto potenzialmente interessato (ad es. i pazienti devono essere monitorizzati per sanguinamento se assumono orbitavancina e warfarin contemporaneamente) (vedere paragrafo 4.4). In 36 soggetti sani è stato condotto uno studio per valutare gli effetti dell'interazione farmacologica di una singola dose da 1 200 mg di orbitavancina sulla farmacocinetica dell'S-warfarin dopo una singola dose. La farmacocinetica dell'S-warfarin è stata valutata dopo una singola dose da 25 mg di warfarin da solo, o somministrato allo stesso tempo o 24 o 72 ore dopo una singola dose da 1 200 mg di orbitavancina. I risultati non hanno dimostrato alcun effetto dell'orbitavancina su AUC e  $C_{max}$  dell'S-warfarin.

#### Interazioni farmaco-test di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

L'orbitavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test di coagulazione di laboratorio comunemente utilizzati. Le concentrazioni ematiche di orbitavancina a seguito di dosi da 1 200 mg possono produrre valori falsamente elevati per determinati test di laboratorio (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Test di coagulazione soggetti all'effetto dell'orbitavancina**

Test	Durata dell'interferenza
Tempo di protrombina (PT)	Fino a 12 ore

Rapporto internazionale normalizzato (INR)	Fino a 12 ore
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Fino a 120 ore
Tempo di coagulazione attivato (ACT)	Fino a 24 ore
Tempo di coagulazione con silice (SCT)	Fino a 18 ore
Tempo del veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT)	Fino a 72 ore

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati relativi all’uso di oritavancina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l’uso di Tenkasi durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con oritavancina.

##### Allattamento

I dati farmacodinamici/ tossicologici disponibili negli animali hanno dimostrato l’escrezione di oritavancina nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se l’orbitavancina/ i metaboliti siano escreti nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/ infanti.

È necessario decidere se interrompere l’allattamento o interrompere/ astenersi dalla terapia con Tenkasi, tenendo in considerazione il beneficio dell’allattamento materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di compromissione della fertilità a causa dell’orbitavancina alle concentrazioni più alte somministrate; non sono disponibili tuttavia i dati sugli effetti dell’orbitavancina sulla fertilità umana.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Tenkasi altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono insorgere capogiri che possono avere un effetto sulla guida e sull’uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ( $\geq 5\%$ ) sono risultate essere: nausea, reazioni di ipersensibilità, reazioni nella sede dell’infusione e cefalea. La reazione avversa grave segnalata più comunemente è stata la cellulite (1,1%). I motivi più comuni segnalati per l’interruzione sono risultati essere la cellulite (0,4%) e l’osteomielite (0,3%). Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse è risultato più alto nei pazienti di sesso femminile che in quelli di sesso maschile.

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse all’orbitavancina segnalate dagli studi clinici combinati di Fase 3 sulle ABSSI con una singola dose di orbitavancina sono elencate secondo la Classificazione per sistemi e organi nella seguente tabella.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\,000 < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$ ); molto raro ( $< 1/10\,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse secondo la Classificazione per sistemi e organi**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
	Comune	Cellulite, ascesso (agli arti e sottocutaneo)
	Non comune	Osteomielite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
	Comune	Anemia
	Non comune	Eosinofilia, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		
	Non comune	Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), reazione anafilattica
	Non nota	Shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
	Non comune	Ipoglicemia, iperuricemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
	Comune	Cefalea capogiri
	Raro	Tremore*
<b>Patologie cardiache</b>		
	Comune	Tachicardia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
	Non comune	Broncospasmo, respiro sibilante, dispnea*
	Raro	Ipossia*
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
	Comune	Nausea, vomito, diarrea, stipsi
	Non comune	Dolore addominale*
<b>Patologie epatobiliari</b>		
	Comune	Prova di funzionalità epatica anormale (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata)
	Non comune	Bilirubina ematica aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
	Comune	Orticaria, eruzione cutanea, prurito
	Non comune	Vasculite leucocitoclastica, angioedema, eritema multiforme, rossore
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
	Comune	Mialgia
	Non comune	Tenosinovite
	Raro	Dolore dorsale*, dolore al collo*
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
	Comune	Reazioni in sede di infusione**
	Non comune	Dolore toracico*, piressia*
	Raro	Fastidio al torace*, brividi*

\*Queste reazioni possono essere correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4)

\*\*Le reazioni in sede di infusione includono: flebite in sede di infusione, eritema in sede di infusione, stravaso, indurimento, prurito, eruzione cutanea, edema periferico.

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici si basa sui dati di uno studio in cui 38 pazienti di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con infezione batterica Gram-positiva sospetta o confermata hanno ricevuto Tenkasi. Complessivamente, il profilo di sicurezza in questi 38 pazienti era simile a quello osservato nella popolazione adulta. Le seguenti reazioni avverse non riportate nella Tabella 3 per i pazienti adulti sono state osservate in non più di 1 paziente pediatrico: irritabilità, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato (transitorio, asintomatico e non associato ad altre anomalie dell'ECG), colite da *Clostridioides difficile* (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel programma clinico nei 3 017 soggetti trattati con oritavancina non è stata osservata alcuna incidenza di sovradosaggio accidentale di oritavancina.

L'orbitavancina non viene rimossa dal sangue mediante procedure di emodialisi. Nell'eventualità di sovradosaggio devono essere adottate le misure di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA05

#### Meccanismo d'azione

L'orbitavancina ha tre meccanismi d'azione: (i) inibizione dello stadio di transglicosilazione (polimerizzazione) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica (peptide stem) dei precursori del peptidoglicano; (ii) inibizione dello stadio di transpeptidazione (crosslinking) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; e (iii) interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.

#### Resistenza

Gli organismi Gram-negativi sono intrinsecamente resistenti a tutti i glicopeptidi, compresa l'orbitavancina.

La resistenza all'orbitavancina è stata osservata *in vitro* in isolati di *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina. Non si conoscono resistenze crociate tra orbitavancina e altre classi di antibiotici non glicopeptidici.

L'orbitavancina esibisce una ridotta attività *in vitro* contro alcuni organismi Gram-positivi dei generi *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* che sono intrinsecamente resistenti ai glicopeptidi.

#### Limiti dei test di sensibilità (breakpoint)

I limiti di sensibilità della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo per i test di sensibilità ai farmaci antimicrobici (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sono i seguenti:

**Tabella 4: Criteri interpretativi dei saggi di sensibilità per l'oritavancina**

Gruppo di organismi	Limiti MIC (mg/L)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (gruppi A, B, C, G)	0,25	0,25
Streptococchi del gruppo Viridans (gruppo <i>S. anginosus</i> soltanto)	0,25	0,25

S=Sensibile, R=Resistente

#### Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD)

Il rapporto fra l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione minima inibente (MIC) dell'oritavancina per l'organismo infettante è risultato il parametro che è meglio correlato con l'efficacia.

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i seguenti patogeni che sono risultati sensibili all'oritavancina *in vitro*.

Micro-organismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus* gruppo *anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*)

#### Attività antibatterica contro altri patogeni pertinenti

L'efficacia clinica non è stata stabilita contro i seguenti patogeni, anche se gli studi *in vitro* suggeriscono che sarebbero sensibili all'oritavancina in assenza dei meccanismi di resistenza acquisiti:

- Streptococchi beta-emolitici del gruppo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

#### Popolazione pediatrica

Tenkasi è stato valutato in pazienti pediatrici con ABSSSI in uno studio multicentrico di fase 1 in aperto che ha incluso 38 pazienti di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni a cui è stata somministrata oritavancina. Il suo obiettivo era valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di un'infusione endovenosa (IV) di oritavancina in pazienti con un'infezione batterica Gram-positiva sospetta o confermata che hanno ricevuto una terapia antibiotica standard o in pazienti sottoposti a profilassi antibiotica perioperatoria. L'endpoint primario era l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC); gli endpoint secondari includono la valutazione della sicurezza e altri parametri farmacocinetici.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tenkasi nella popolazione pediatrica di età compresa tra 0 e < 3 mesi nel trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'oritavancina presenta una farmacocinetica lineare a una dose massima di 1 200 mg. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) media ( $\pm SD\%$ ) di oritavancina e l' $AUC_{0-72}$  nei pazienti con ABSSI che hanno ricevuto una singola dose di 1 200 mg sono  $112 (\pm 35,5) \mu\text{g}/\text{mL}$  e  $1470 (\pm 582) \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  rispettivamente.

### Distribuzione

L'oritavancina si lega all'85% circa con le proteine plasmatiche umane. In base all'analisi farmacocinetica (PK) sulla popolazione, si calcola che il volume totale medio di distribuzione sia pari a 87,6 L circa, il che indica che l'oritavancina viene ampiamente distribuita nei tessuti.

Le esposizioni ( $AUC_{0-24}$ ) dell'oritavancina nel fluido delle vescicole cutanee sono risultate pari al 20% di quelle nel plasma dopo una singola dose di 800 mg in soggetti sani.

### Biotrasformazione

Non sono stati osservati metaboliti nel plasma o nella bile dei cani e dei ratti trattati con oritavancina, rispettivamente. Inoltre, gli studi *in vitro* dei microsomi epatici umani hanno indicato che l'oritavancina non viene metabolizzata.

### Eliminazione

Non sono stati condotti studi del bilancio di massa nell'uomo. Nell'uomo, meno dell'1%-5% della dose è stato recuperato come sostanza attiva progenitore nelle feci e nelle urine rispettivamente dopo 2 settimane dalla raccolta, che indica che l'oritavancina viene escreta lentamente senza subire alcuna modifica.

L'emivita di eliminazione terminale media dell'oritavancina è di 245 ore (coefficiente di variazione, CV 14,9%) in base all'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione di pazienti con ABSSI che hanno ricevuto una singola dose di 1 200 mg. La clearance totale media della popolazione è calcolata a 0,445 L/h (CV 27,2%).

In un'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione, è stato identificato un rapporto fra la statura e la clearance (CL), dove la clearance è aumentata con l'aumento della statura. La modifica della dose in base alla statura non è necessaria.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata esaminata negli studi di Fase 3 a singola dose sulle ABSSI nei pazienti con funzione renale normale, CrCL  $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}$  (n=213), compromissione renale lieve, CrCL 60-89 mL/min (n=59), compromissione renale moderata, CrCL 30-59 mL/min (n=22) e compromissione renale severa CrCL < 30 mL/min (n=3). L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che la compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. Non sono stati condotti studi dedicati nei pazienti dializzati. Non è necessario un aggiustamento della dose di oritavancina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, mentre i dati sulla compromissione renale severa sono troppo limitati per raccomandare un aggiustamento della dose..

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata valutata in uno studio di soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B, n=20) e confrontata con soggetti sani (n=20) corrispondenti per sesso, età e peso. Non sono emersi cambiamenti rilevanti nella farmacocinetica dell'oritavancina nei soggetti con compromissione epatica moderata.

L'aggiustamento del dosaggio di oritavancina non è necessaria nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione epatica severa non è stata studiata.

#### *Effetti di età, peso, sesso e razza*

L'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione dagli studi dell'ABSSSI di Fase 3 a singola dose nei pazienti ha indicato che il sesso, l'età, il peso o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. L'aggiustamento del dosaggio non è richiesta in queste sottopopolazioni.

#### *Popolazione pediatrica*

L'analisi di farmacocinetica della popolazione compartmentale ha mostrato che una dose di 15 mg/kg ha prodotto un'AUC<sub>0-72</sub> media derivata dal modello che rientrava nell'intervallo target per adulti (965 – 2 095 µg•h/mL) per tutti i gruppi pediatrici simulati compresi tra 3 mesi e < 18 anni (fare riferimento alla Tabella 5).

**Tabella 5: Parametri farmacocinetici dell'oritavancina derivati dal modello [Media (deviazione standard, SD)] per pazienti pediatrici e adulti utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione**

<b>Popolazione</b>	<b>AUC<sub>0-72</sub> (µg•h/mL)</b> <i>Media (SD)</i>	<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b> <i>Media (SD)</i>
Adulti	1530 (565)	138 (31,7)
Da 12 a < 18 anni	2065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
Da 6 a < 12 anni	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
Da 2 a < 6 anni	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Da 3 mesi a < 2 anni	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'effetto avverso primario della somministrazione di oritavancina ai ratti e ai cani è stato un accumulo dose-correlato di granuli eosinofili nei macrofagi tissutali, comprendenti epatociti, cellule epiteliali corticali renali, cellule surrenali e macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. La comparsa dei granuli eosinofili non si è verificata dopo la somministrazione della singola dose e non ha influito in modo significativo sulla funzione innata dei macrofagi *in vitro* ai livelli intracellulari anticipati da una singola dose di 1 200 mg.

Incrementi moderati dose-correlati degli enzimi epatici (alanina transaminasi e aspartato transaminasi) sono stati osservati nei ratti e nei cani e sono risultati reversibili all'interruzione del trattamento. I cambiamenti biochimici associati alla funzione renale, comprendenti riduzioni del peso specifico e del pH urinario, leggeri aumenti dell'azoto ureico nel sangue e sporadici incrementi della creatinina, erano presenti sia nel ratto che nel cane dopo il trattamento di due settimane. L'ematopoiesi extramidollare splenica è stata osservata nei ratti. Questo dato istopatologico era correlato all'ingrossamento e all'aumento del peso della milza. L'esposizione nei ratti al livello "senza effetti avversi osservabili" (NOAEL, *no observed adverse effect level*) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all'esposizione umana in base all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC).

Immediatamente dopo o poco dopo la somministrazione di oritavancina sia nei ratti che nei cani si sono verificate reazioni all’infusione di tipo istaminico. Queste reazioni sono state associate a mortalità a dosaggi inferiori nei ratti maschi piuttosto che nelle femmine negli studi a dose singola; le stesse differenze correlate al sesso non sono state tuttavia osservate in altre specie. Gli studi nei neonati di ratto e di cane per 30 giorni hanno dimostrato gli stessi effetti sui tessuti osservati negli animali adulti, inclusa la sensibilità alle reazioni all’infusione di tipo istaminico mediate dall’orbitavancina. La mortalità è stata osservata nei neonati di ratto a livelli posologici leggermente inferiori rispetto ai ratti adulti.

Una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* sul potenziale genotossico non ha rivelato alcun risultato clinicamente rilevante. Non sono stati condotti studi a vita negli animali per valutare il potenziale cancerogeno dell’orbitavancina.

Quando è stata somministrata per via endovenosa a dosi di un massimo di 30 mg/kg, l’orbitavancina non ha influenzato la fertilità o la prestazione riproduttiva dei maschi o delle femmine di ratto. Gli studi nei ratti femmina e nelle coniglie gravide non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo postnatale. Non sono emerse evidenze di trasferimento transplacentale dell’orbitavancina nelle femmine di ratto gravide. L’esposizione nei ratti al livello “senza effetti avversi osservabili” (NOAEL) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all’esposizione umana in base all’area sotto la curva (AUC).

Dopo una singola infusione endovenosa nelle femmine di ratto che allattavano, l’orbitavancina radiomarcata con 14C è stata escreta nel latte e assorbita dai cuccioli allattati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Acido fosforico (per l’aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione di sodio cloruro non deve essere utilizzata per la diluizione perché è incompatibile con il dosaggio di orbitavancina di 400 mg e può causare la precipitazione del medicinale. Pertanto altre sostanze, additivi o altri medicinali mescolati in soluzione di sodio cloruro per uso intravenoso non devono essere aggiunti ai flaconcini monouso di orbitavancina o infusi simultaneamente attraverso la stessa linea endovenosa o attraverso una porta endovenosa comune. Inoltre i medicinali formulati a un pH basico o neutro possono essere incompatibili con l’orbitavancina (vedere paragrafo 6.6).

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

#### Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita immediatamente nella sacca per infusione endovenosa di glucosio 50 mg/mL (al 5%).

#### Dopo la diluizione

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell’uso sono sotto la responsabilità

dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 12 ore a 25 °C e le 24 ore a 2 °C –8 °C dopo la diluizione in una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5%.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini monouso di vetro tipo 1 da 50 mL con tappi di gomma e capsula flip-off di alluminio.

3 flaconcini individuali sono confezionati in una scatola di cartone.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso. Tenkasi dovrebbe essere preparato in una farmacia con l'impiego di tecniche asettiche.

Esistono due medicinali a base di oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di oritavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente le istruzioni raccomandate per ciascun medicinale.

Tre flaconcini di Tenkasi da 400 mg devono essere ricostituiti e diluiti per preparare una singola dose, per singolo utilizzo, da 1 200 mg EV.

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili sterile e il concentrato risultante deve essere diluito con la sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% prima dell'uso. Sia la soluzione ricostituita che la soluzione diluita per l'infusione devono essere soluzioni limpide, da incolore a color giallo pallido. I medicinali parenterali devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale particolare dopo la ricostituzione.

#### Adulti

*Ricostituzione:*

- 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire ciascun flaconcino per fornire una soluzione di 10 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare l'eccessiva formazione di schiuma si raccomanda di aggiungere con attenzione acqua per preparazioni iniettabili sterile lungo le pareti dei flaconcini.
- Ogni flaconcino deve essere ruotato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e per accertarsi che tutta la polvere sia completamente ricostituita nella soluzione.

*Diluizione:* Tre flaconcini ricostituiti sono necessari per la diluizione e per la somministrazione di una singola infusione endovenosa di 1 200 mg. Per la diluizione deve essere utilizzata una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% (D5W) (vedere paragrafo 6.2).

*Diluizione:*

- Aspirare e gettare via 120 mL da una sacca per infusione endovenosa D5W da 1 000 mL.
- Aspirare 40 mL da ciascuno dei tre flaconcini ricostituiti e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa D5W per portare il volume della sacca a 1 000 mL. Questo produce una

concentrazione di 1,2 mg/mL di oritavancina. Per la preparazione per la somministrazione devono essere utilizzate sacche in polipropilene (PP) o polivinilcloruro (PVC).

Uso nella popolazione pediatrica (di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni)

Calcolare la dose di oritavancina necessaria in base al peso del paziente (una singola infusione di 15 mg/kg somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore).

Determinare il numero di flaconcini di oritavancina necessari per il paziente (ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato equivalente a 400 mg di oritavancina)

*Ricostituzione:*

- 40 mL di acqua per preparazioni iniettabili (*water for injections*, WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire ciascun flaconcino in modo da ottenere una soluzione da 10 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare un'eccessiva formazione di schiuma, si raccomanda di aggiungere WFI con cautela, lungo le pareti dei flaconcini.
- Ogni flaconcino deve essere agitato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e assicurarsi che tutta la polvere sia completamente ricostituita in soluzione.

*Diluizione:* per la diluizione deve essere utilizzata solo una sacca per via endovenosa di glucosio al 5% (D5W). La soluzione di cloruro di sodio non deve essere utilizzata per la diluizione (vedere paragrafo 6.2).

*Diluizione:*

Prelevare il volume necessario di oritavancina con una siringa sterile e aggiungerlo alla sacca per infusione contenente D5W sterile (consultare la tabella 6 per l'esempio pertinente). La dimensione della sacca endovenosa sarà basata sul volume totale somministrato. Per piccoli volumi può essere utilizzata una pompa a siringa.

**Tabella 6: Oritavancina 15 mg/kg: infusione di 3 ore (concentrazione di 1,2 mg/mL)**

Peso del paziente (kg)	Dose di oritavancina calcolata (mg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume di oritavancina ricostituita (mL)	Volume di D5W da aggiungere alla sacca per infusione endovenosa (IV-Bag) (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

*Calcoli*

1) Utilizzare il peso effettivo del paziente, ARROTONDATO SOLO AL NUMERO INTERO PIÙ VICINO

2) Dose: Peso (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (Dose massima 1 200 mg)

- 3) Volume totale di infusione: Dose (mg) ÷ 1,2 mg/mL = \_\_\_\_\_ mL  
4) Volume di Oritavancina ricostituita: Dose (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ mL  
5) Volume di D5W da aggiungere alla IV-bag: Volume totale di infusione (C) – Volume di oritavancina ricostituita (D) = \_\_\_\_\_ mL

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

Fare riferimento a Tenkasi 1 200 mg per informazioni rilevanti sull'altro medicinale a base di oritavancina.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19/03/2015  
Data dell'ultimo rinnovo: 13/01/2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 1 200 mg di oritavancina.

Dopo la ricostituzione, 1 mL della soluzione contiene 30 mg di oritavancina.

Dopo la diluizione, 1 mL della soluzione per infusione contiene 4,8 mg di oritavancina.

Eccipienti con effetto noto

Ogni fiala contiente 2 400 mg di idrossipropilbetadex

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a biancastro o rosa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tenkasi è indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

1. 200 mg somministrati come singola dose mediante infusione endovenosa della durata di 1 ora.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono richieste titolazioni del dosaggio per i pazienti  $\geq 65$  anni di età (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili dati molto limitati in pazienti con compromissione renale severa. La compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di oritavancina (vedere paragrafo 5.2), tuttavia si deve usare cautela quando si prescrive oritavancina a pazienti con severa compromissione renale. L'oritavancina non viene rimossa dal sangue mediante procedure di emodialisi. L'idrossipropil- $\beta$ -cicloesterina (HP $\beta$ CD) viene eliminata quasi esclusivamente per via

renale tramite filtrazione glomerulare; la sua farmacocinetica in pazienti con severa insufficienza renale non è stata valutata..

#### *Compromissione epatica*

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh Classe B) (vedere paragrafo 5.2). Non è stata valutata la farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), tuttavia, basandosi sui parametri farmacocinetici, non è atteso alcun impatto sull'esposizione ad oritavancina nei casi di compromissione epatica severa. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose, anche se deve essere prestata attenzione quando oritavancina viene prescritta in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia dell'oritavancina nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Esistono due medicinali a base di oritavancina (Tenkasi 1 200 mg e Tenkasi 400 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di oritavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2) e le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di Tenkasi 1 200 mg prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Il flaconcino singolo da 1 200 mg deve essere prima ricostituito con 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI). La soluzione ricostituita deve essere prelevata e aggiunta a una sacca per infusione endovenosa da 250 mL di soluzione iniettabile di glucosio 5% (D5W) o sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per un'infusione endovenosa della durata di 1 ora (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Fare riferimento a Tenkasi 400 mg per informazioni rilevanti sull'altro medicinale a base di oritavancina.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso endovenoso di eparina sodica non frazionata è controindicato per 120 ore (5 giorni) dopo la somministrazione di oritavancina poiché i risultati del test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono rimanere falsamente elevati fino a 120 ore dopo la somministrazione di oritavancina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico, sono state segnalate con l'uso di oritavancina. Se si verifica una reazione di ipersensibilità acuta durante l'infusione di oritavancina, la somministrazione di oritavancina deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita l'appropriata terapia di supporto.

Non sono disponibili dati sulla cross-reattività fra oritavancina e altri glicopeptidi, compresa la vancomicina. Prima di usare l'oritavancina è importante chiedere con attenzione informazioni sulle reazioni precedenti di ipersensibilità ai glicopeptidi (ad es. vancomicina, telavancina). A causa della

possibilità di ipersensibilità crociata, è necessario effettuare un attento monitoraggio dei pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai glicopeptidi durante e dopo l'infusione.

#### Reazioni correlate all'infusione

Per minimizzare il rischio di reazioni correlate all'infusione l'oritavancina viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore. Le infusioni endovenose di oritavancina possono provocare reazioni come vampate nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzione cutanea. Sono state osservate con l'uso di oritavancina reazioni associate all'infusione caratterizzate da dolore toracico, fastidio al torace, brividi, tremore, dolore dorsale, dolore al collo, dispnea, ipossia, dolore addominale e febbre, anche dopo la somministrazione di più di una dose di oritavancina durante un singolo ciclo di terapia.

Se si verificano queste reazioni, l'interruzione o il rallentamento dell'infusione potrebbe indurre la scomparsa dei suddetti sintomi (vedere paragrafo 4.8).

#### Compromissione renale

Il solubilizzante HP $\beta$ CD viene escreto nelle urine. La clearance di HP $\beta$ CD può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Il significato clinico di questo risultato non è noto.

#### Necessità di agenti antibatterici aggiuntivi

L'oritavancina è attiva soltanto contro i batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1). Nelle infezioni miste dove si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di certi tipi di batteri anaerobici, l'oritavancina deve essere co-somministrata con l'agente o gli agenti antibatterici appropriati.

#### Uso concomitante di warfarin

L'oritavancina ha dimostrato di prolungare artificialmente il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a un massimo di 12 ore, il che rende il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di warfarin non affidabile fino a 12 ore dopo una dose di oritavancina.

#### Interferenza con le prove di coagulazione

L'oritavancina ha dimostrato di interferire con i risultati di determinati test di coagulazione di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Le concentrazioni ematiche di oritavancina in pazienti trattati con una dose singola hanno dimostrato di prolungare artificialmente:

- il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) fino a 120 ore,
- il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a 12 ore,
- il tempo di coagulazione attivato (ACT) fino a 24 ore,
- il tempo di coagulazione con silice (SCT) fino a 18 ore, e
- il test con il veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT) fino a 72 ore.

Questi effetti derivano dal fatto che l'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test della coagulazione comunemente utilizzati in laboratorio. Per i pazienti che necessitano di monitoraggio dell'aPTT entro 120 ore dalla somministrazione dell'oritavancina, può essere preso in considerazione un test di coagulazione non dipendente dai fosfolipidi come un test cromogenico basato sul Fattore Xa o un anticoagulante alternativo che non richiede il monitoraggio dell'aPTT.

Il test cromogenico anti-fattore Xa, il test del tempo di trombina (TT) e i test diagnostici per la trombocitopenia da eparina (HIT) non subiscono l'effetto di oritavancina. In vitro, l'oritavancina alla dose di 46,6 µg/mL non ha avuto effetti sul test di resistenza della proteina C attivata (APCR), indicando una bassa probabilità di interferenza dell'oritavancina con questo test. Tuttavia, essendo

l'APCR un test basato su fosfolipidi, non è possibile escludere la possibilità che concentrazioni più alte di oritavancina che potrebbero verificarsi durante l'uso clinico possano interferire con questo test.

In studi non clinici e clinici, non sono stati osservati effetti dell'orbitavancina sul sistema di coagulazione in vivo.

#### Diarrea associata al *Clostridiooides difficile*

La colite associata agli antibatterici e la colite pseudomembranosa sono state segnalate per l'orbitavancina, e possono essere di gravità da lieve a diarrea con pericolo di vita. È pertanto importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea in seguito alla somministrazione di orbitavancina (vedere paragrafo 4.8). In questa circostanza deve essere considerato l'uso di misure di supporto con la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridiooides difficile*.

#### Superinfezione

L'uso di medicinali antibatterici può aumentare il rischio di crescita eccessiva di micro-organismi non sensibili. In caso di superinfezione devono essere adottate le misure appropriate.

#### Osteomielite

Negli studi clinici di Fase 3 sulle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI), nel braccio trattato con orbitavancina è stato segnalato un numero maggiore di casi di osteomielite rispetto al braccio trattato con vancomicina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'osteomielite dopo la somministrazione di orbitavancina. In caso di sospetto o di diagnosi di osteomielite, deve essere istituita la terapia antibatterica alternativa appropriata.

#### Ascesso

Negli studi clinici di Fase 3, nel braccio trattato con orbitavancina è stata segnalata la presenza di un numero leggermente superiore di casi di ascessi di recente insorgenza rispetto al braccio trattato con vancomicina (4,6% rispetto a 3,4%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di presenza di ascessi di recente insorgenza, devono essere adottate le misure appropriate.

#### Limitazioni dei dati clinici

Nei due studi clinici maggiori nelle ABSSSI i tipi di infezioni trattate erano limitati esclusivamente a cellulite, ascessi e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni. Esiste un'esperienza limitata negli studi clinici nei pazienti con batteriemia, malattia vascolare periferica o neutropenia, nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti di età superiore ai 65 anni, in pazienti con compromissione renale severa e nelle infezioni causate da *Streptococcus pyogenes*.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene 2 400 mg di idrossipropilbetadex in ciascun flaconcino, equivalenti a 9,6 mg/mL.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Sostanze metabolizzate dal citocromo P450

Uno studio clinico di screening di interazione farmacologica è stato condotto su volontari sani (n = 16) per valutare la somministrazione concomitante di una singola dose di 1 200 mg di orbitavancina con substrati sonda (*probe substrate*) per diversi enzimi del CYP450. L'orbitavancina è risultata un debole

inibitore aspecifico (CYP2C9 e CYP2C19) o un debole induttore (CYP3A4 e CYP2D6) di diverse isoforme CYP.

È necessario esercitare cautela quando si somministra l'oritavancina contemporaneamente a medicinali con una finestra terapeutica stretta che vengono metabolizzati principalmente da uno degli enzimi del CYP450 affetti (ad es., warfarin), perché la somministrazione concomitante può accrescere (ad es., per i substrati CYP2C9) o ridurre (ad es., per i substrati CYP2D6) le concentrazioni del medicinale con una finestra terapeutica ristretta. I pazienti devono essere strettamente monitorizzati per segni di tossicità o mancata efficacia se hanno ricevuto l'oritavancina durante il trattamento con un composto potenzialmente interessato (ad es. i pazienti devono essere monitorizzati per sanguinamento se assumono oritavancina e warfarin contemporaneamente) (vedere paragrafo 4.4). In 36 soggetti sani è stato condotto uno studio per valutare gli effetti dell'interazione farmacologica di una singola dose da 1 200 mg di oritavancina sulla farmacocinetica dell'S-warfarin dopo una singola dose. La farmacocinetica dell'S-warfarin è stata valutata dopo una singola dose da 25 mg di warfarin da solo, o somministrato allo stesso tempo o 24 o 72 ore dopo una singola dose da 1 200 mg di oritavancina. I risultati non hanno dimostrato alcun effetto dell'oritavancina su AUC e C<sub>max</sub> dell'S-warfarin.

#### Interazioni farmaco-test di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

L'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test di coagulazione di laboratorio comunemente utilizzati. Le concentrazioni ematiche di oritavancina a seguito di dosi da 1 200 mg possono produrre valori falsamente elevati per determinati test di laboratorio (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Test di coagulazione soggetti all'effetto dell'oritavancina**

Test	Durata dell'interferenza
Tempo di protrombina (PT)	Fino a 12 ore
Rapporto internazionale normalizzato (INR)	Fino a 12 ore
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Fino a 120 ore
Tempo di coagulazione attivato (ACT)	Fino a 24 ore
Tempo di coagulazione con silice (SCT)	Fino a 18 ore
Tempo del veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT)	Fino a 72 ore

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di oritavancina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'usodi Tenkasi durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con oritavancina.

### Allattamento

I dati farmacodinamici/ tossicologici disponibili negli animali hanno dimostrato l'escrezione di oritavancina nel latte (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se l'oritavancina/ i metaboliti siano escreti nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/ infanti.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/ astenersi dalla terapia con Tenkasi, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di compromissione della fertilità a causa dell'oritavancina alle concentrazioni più alte somministrate; non sono disponibili tuttavia i dati sugli effetti dell'oritavancina sulla fertilità umana.

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

Tenkasi altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono insorgere capogiri che possono avere un effetto sulla guida e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ( $\geq 5\%$ ) sono risultate essere: nausea, reazioni di ipersensibilità, reazioni nella sede dell'infusione e cefalea. La reazione avversa grave segnalata più comunemente è stata la cellulite (1,1%). I motivi più comuni segnalati per l'interruzione sono risultati essere la cellulite (0,4%) e l'osteomielite (0,3%). Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse è risultato più alto nei pazienti di sesso femminile che in quelli di sesso maschile.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse all'oritavancina segnalate dagli studi clinici combinati di Fase 3 sulle ABSSSI con una singola dose di oritavancina sono elencate secondo la Classificazione per sistemi e organi nella seguente tabella.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); molto raro ( $< 1/10\,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse secondo la Classificazione per sistemi e organi**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
	Comune	Cellulite, ascesso (agli arti e sottocutaneo)
	Non comune	Osteomielite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
	Comune	Anemia
	Non comune	Eosinofilia, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		
	Non comune	Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), reazione anafilattica
	Non nota	Shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
	Non comune	Ipoglicemia, iperuricemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
	Comune	Cefalea capogiri
	Raro	Tremore*
<b>Patologie cardiache</b>		

	Comune	Tachicardia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
	Non comune	Broncospasmo, respiro sibilante, dispnea*
	Raro	Ipossia*
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
	Comune	Nausea, vomito, diarrea, stipsi
	Non comune	Dolore addominale*
<b>Patologie epatobiliari</b>		
	Comune	Prova di funzionalità epatica anormale (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata)
	Non comune	Bilirubina ematica aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
	Comune	Orticaria, eruzione cutanea, prurito
	Non comune	Vasculite leucocitoclastica, angioedema, eritema multiforme, rossore
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
	Comune	Mialgia
	Non comune	Tenosinovite
	Raro	Dolore dorsale*, dolore al collo*
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
	Comune	Reazioni in sede di infusione
	Non comune	Dolore toracico*, piressia*
	Raro	Fastidio al torace*, brividi*

\*Queste reazioni possono essere correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4)

\*\*Le reazioni in sede di infusione includono: flebite in sede di infusione, eritema in sede di infusione, stravaso, indurimento, prurito, eruzione cutanea, edema periferico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel programma clinico nei 3 017 soggetti trattati con oritavancina non è stata osservata alcuna incidenza di sovradosaggio accidentale di oritavancina.

L'orbitavancina non viene rimossa dal sangue mediante procedure di emodialisi. Nell'eventualità di sovradosaggio devono essere adottate le misure di supporto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistematico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA05

#### Meccanismo d'azione

L'oritavancina ha tre meccanismi d'azione: (i) inibizione dello stadio di transglicosilazione (polimerizzazione) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica (peptide stem) dei precursori del peptidoglicano; (ii) inibizione dello stadio di transpeptidazione (crosslinking) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; e (iii) interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.

### Resistenza

Gli organismi Gram-negativi sono intrinsecamente resistenti a tutti i glicopeptidi, compresa l'oritavancina.

La resistenza all'oritavancina è stata osservata *in vitro* in isolati di *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina. Non si conoscono resistenze crociate tra oritavancina e altre classi di antibiotici non glicopeptidici.

L'oritavancina esibisce una ridotta attività *in vitro* contro alcuni organismi Gram-positivi dei generi *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* che sono intrinsecamente resistenti ai glicopeptidi.

### Limiti dei test di sensibilità (breakpoint)

I limiti di sensibilità della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo per i test di sensibilità ai farmaci antimicrobici (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sono i seguenti:

**Tabella 4: Criteri interpretativi dei saggi di sensibilità per l'oritavancina**

Gruppo di organismi	Limiti MIC (mg/L)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (gruppi A, B, C, G)	0,25	0,25
Streptococchi del gruppo Viridans (gruppo <i>S. anginosus</i> soltanto)	0,25	0,25

S=Sensibile, R=Resistente

### Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD)

Il rapporto fra l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione minima inibente (MIC) dell'oritavancina per l'organismo infettante è risultato il parametro che è meglio correlato con l'efficacia.

### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i seguenti patogeni che sono risultati sensibili all'oritavancina *in vitro*.

Micro-organismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus* gruppo *anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*)

### Attività antibatterica contro altri patogeni pertinenti

L'efficacia clinica non è stata stabilita contro i seguenti patogeni, anche se gli studi *in vitro* suggeriscono che sarebbero sensibili all'oritavancina in assenza dei meccanismi di resistenza acquisiti:

- Streptococchi beta-emolitici del gruppo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinvia l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tenkasi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici medi ( $\pm$  SD) dei prodotti a base di oritavancina (Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione e Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione) in pazienti con ABSSSI dopo una dose singola di 1 200 mg sono presentati nella Tabella 4.

**Tabella 4: Parametri farmacocinetici medi ( $\pm$  SD) dopo una singola dose di 1 200 mg di Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione mediante infusione endovenosa in 1 ora (N = 50) e Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore (N = 50) in pazienti con ABSSSI**

Parametri farmacocinetici	Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (1 ora) Media ( $\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (3 ore) Media ( $\pm$ SD)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	148 ( $\pm$ 43.0)	112 ( $\pm$ 34.5)
AUC <sub>0-72</sub> (h $\cdot$ $\mu$ g/mL)	1460 ( $\pm$ 511)	1470 ( $\pm$ 582)

$C_{max}$ , concentrazione plasmatica massima; AUC<sub>0-72</sub>, Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo zero a 72 ore; SD, Deviazione standard.

Nota: per Tenkasi 400 mg i dati si riferiscono alla somministrazione di 3 flaconcini x 400 mg

#### Distribuzione

L'oritavancina si lega all'85% circa con le proteine plasmatiche umane. In base all'analisi farmacocinetica (PK) sulla popolazione, si calcola che il volume totale medio di distribuzione sia pari a 87,6 L circa, il che indica che l'oritavancina viene ampiamente distribuita nei tessuti.

Le esposizioni (AUC<sub>0-24</sub>) dell'oritavancina nel fluido delle vescicole cutanee sono risultate pari al 20% di quelle nel plasma dopo una singola dose di 800 mg in soggetti sani.

#### Biotrasformazione

Non sono stati osservati metaboliti nel plasma o nella bile dei cani e dei ratti trattati con oritavancina, rispettivamente. Inoltre, gli studi *in vitro* dei microsomi epatici umani hanno indicato che l'oritavancina non viene metabolizzata.

#### Eliminazione

Non sono stati condotti studi del bilancio di massa nell'uomo. Nell'uomo, meno dell'1%-5% della dose è stato recuperato come progenitore della sostanza attiva nelle feci e nelle urine rispettivamente dopo 2 settimane dalla raccolta, che indica che l'oritavancina viene escreta lentamente senza subire alcuna modificazione.

L'emivita di eliminazione terminale media dell'oritavancina è di 245 ore (coefficiente di variazione, CV 14,9%) in base all'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione di pazienti con ABSSI che hanno ricevuto una singola dose di 1 200 mg. La clearance totale media della popolazione è calcolata a 0,445 L/h (CV 27,2%).

In un'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione, è stato identificato un rapporto fra la statura e la clearance (CL), dove la clearance è aumentata con l'aumento della statura. La modifica della dose in base alla statura non è necessaria.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata esaminata negli studi di Fase 3 a singola dose sulle ABSSI nei pazienti con funzione renale normale, CrCL  $\geq$  90 mL/min (n=213), compromissione renale lieve, CrCL 60-89 mL/min (n=59), compromissione renale moderata, CrCL 30-59 mL/min (n=22) e compromissione renale severa CrCL < 30 mL/min (n=3). L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che la compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. Non sono stati condotti studi dedicati nei pazienti dializzati. Non è necessario un aggiustamento della dose di oritavancina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, mentre i dati sulla compromissione renale severa sono troppo limitati per raccomandare un aggiustamento della dose..

L'eccipiente idrossipropilbetadex viene escreto nelle urine. La clearance dell'idrossipropilbetadex può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata valutata in uno studio di soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B, n=20) e confrontata con soggetti sani (n=20) corrispondenti per sesso, età e peso. Non sono emersi cambiamenti rilevanti nella farmacocinetica dell'oritavancina nei soggetti con compromissione epatica moderata.

L'aggiustamento del dosaggio di oritavancina non è necessaria nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione epatica severa non è stata studiata.

#### *Effetti di età, peso, sesso e razza*

L'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione dagli studi dell'ABSSI di Fase 3 a singola dose nei pazienti ha indicato che il sesso, l'età, il peso o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. L'aggiustamento del dosaggio non è richiesta in queste sottopopolazioni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'effetto avverso primario della somministrazione di oritavancina ai ratti e ai cani è stato un accumulo dose-correlato di granuli eosinofili nei macrofagi tissutali, comprendenti epatociti, cellule epiteliali corticali renali, cellule surrenali e macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. La comparsa dei granuli eosinofili non si è verificata dopo la somministrazione della singola dose e non ha influito in modo significativo sulla funzione innata dei macrofagi *in vitro* ai livelli intracellulari anticipati da una singola dose di 1 200 mg.

Incrementi moderati dose-correlati degli enzimi epatici (alanina transaminasi e aspartato transaminasi) sono stati osservati nei ratti e nei cani e sono risultati reversibili all'interruzione del trattamento. I

cambiamenti biochimici associati alla funzione renale, comprendenti riduzioni del peso specifico e del pH urinario, leggeri aumenti dell'azoto ureico nel sangue e sporadici incrementi della creatinina, erano presenti sia nel ratto che nel cane dopo il trattamento di due settimane. Una degenerazione vacuolare tubulare minima reversibile è stata osservata anche nei reni dei ratti, a causa di un ben noto effetto dell'idrossipropilbetadex nella formulazione. L'ematopoiesi extramidollare splenica è stata osservata nei ratti. Questo dato istopatologico era correlato all'ingrossamento e all'aumento del peso della milza. L'esposizione nei ratti al livello "senza effetti avversi osservabili" (NOAEL, *no observed adverse effect level*) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all'esposizione umana in base all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC).

Immediatamente dopo o poco dopo la somministrazione di oritavancina sia nei ratti che nei cani si sono verificate reazioni all'infusione di tipo istaminico. Queste reazioni sono state associate a mortalità a dosaggi inferiori nei ratti maschi piuttosto che nelle femmine negli studi a dose singola; le stesse differenze correlate al sesso non sono state tuttavia osservate in altre specie. Gli studi nei neonati di ratto e di cane per 30 giorni hanno dimostrato gli stessi effetti sui tessuti osservati negli animali adulti, inclusa la sensibilità alle reazioni all'infusione di tipo istaminico mediate dall'orbitavancina. La mortalità è stata osservata nei neonati di ratto a livelli posologici leggermente inferiori rispetto ai ratti adulti.

Una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* sul potenziale genotossico non ha rivelato alcun risultato clinicamente rilevante. Non sono stati condotti studi a vita negli animali per valutare il potenziale cancerogeno dell'orbitavancina.

Quando è stata somministrata per via endovenosa a dosi di un massimo di 30 mg/kg, l'orbitavancina non ha influenzato la fertilità o la prestazione riproduttiva dei maschi o delle femmine di ratto. Gli studi nei ratti femmina e nelle coniglie gravide non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo postnatale. Non sono emerse evidenze di trasferimento transplacentale dell'orbitavancina nelle femmine di ratto gravide. L'esposizione nei ratti al livello "senza effetti avversi osservabili" (NOAEL) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all'esposizione umana in base all'area sotto la curva (AUC).

Dopo una singola infusione endovenosa nelle femmine di ratto che allattavano, l'orbitavancina radiomarcata con 14C è stata escreta nel latte e assorbita dai cuccioli allattati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossipropilbetadex

Mannitolo

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

I medicinali formulati a un pH basico o neutro possono essere incompatibili con l'orbitavancina (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o soluzioni ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente immediatamente diluita nella sacca per infusione endovenosa di glucosio 50 mg/mL (al 5%) o di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

### Dopo la diluizione

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 4 ore a 25 °C e le 12 ore a 2–8 °C dopo la diluizione in una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% o di cloruro di sodio 0,9%.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini monouso di vetro tipo 1 da 50 mL con tappi di gomma e capsula flip-off di alluminio.

1- flaconcino individuale è confezionato in una scatola di cartone.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso. Tenkasi dovrebbe essere preparato con l'impiego di tecniche asettiche.

Esistono due medicinali a base di oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di oritavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente le istruzioni raccomandate per ciascun medicinale.

Tenkasi 1 flaconcino da 1 200 mg deve essere ricostituito e diluito per preparare una singola dose per singolo utilizzo da 1 200 mg IV. La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili sterile e il concentrato risultante deve essere diluito con la sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% o sodio cloruro 0,9% prima dell'uso. Sia la soluzione ricostituita che la soluzione diluita per l'infusione devono essere soluzioni limpide, da incolore a rosa. I medicinali parenterali devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale particellare dopo la ricostituzione.

#### *Ricostituzione:*

- 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire il flaconcino per fornire una soluzione di 3 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare l'eccessiva formazione di schiuma si raccomanda di aggiungere con attenzione acqua sterile per preparazioni iniettabili lungo le pareti dei flaconcini.
- Il flaconcino deve essere ruotato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e per accertarsi che tutta la polvere sia completamente ricostituita nella soluzione.

*Diluizione:* Per la diluizione deve essere utilizzata una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% (D5W) o di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Diluizione:

- Aspirare e gettare via 40 mL da una sacca per infusione endovenosa D5W da 250 mL o 0,9% di cloruro di sodio.
- Aspirare 40 mL da ciascuno dei tre flaconcini ricostituiti e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa D5W o 0,9% di cloruro di sodio per portare il volume della sacca a 250 mL. Questo produce una concentrazione di 1,2 mg/mL di oritavancina. Per la preparazione per la somministrazione devono essere utilizzate sacche in polipropilene (PP) o polivinilcloruro (PVC).

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

Fare riferimento a Tenkasi 400 mg per informazioni rilevanti sull'altro medicinale a base di oritavancina.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19/03/2015  
Data dell'ultimo rinnovo: 13/01/2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
oritavancina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 400 mg di oritavancina  
Dopo la ricostituzione e la diluizione, 1 mL di soluzione per infusione contiene 1,2 mg di oritavancina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo  
Acido fosforico (per aggiustare il pH)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
3 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 400 mg polvere per concentrato  
oritavancina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

400 mg di oritavancina (come difosfato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo  
Acido fosforico

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
oritavancina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 1 200 mg di oritavancina  
Dopo la ricostituzione e la diluizione, 1 mL di soluzione per infusione contiene 4,8 mg di oritavancina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Idrossipropilbetadex

Mannitolo

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopola ricostituzione e diluizione.

Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Menarini International O. L. S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611, Luxembourg

Lussemburgo

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato  
oritavancina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 200 mg di oritavancina (come difosfato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Idrossipropilbetadex  
Mannitolo  
Acido fosforico  
Idrossido di sodio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo la ricostituzione e diluizione.  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Menarini International O. L. S.A.

1, Avenue de la Gare  
L-1611, Luxembourg  
Lussemburgo

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/989/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**19. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**20. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Tenkasi 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione oritavancina

**Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tenkasi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tenkasi
3. Come le sarà somministrato Tenkasi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tenkasi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Tenkasi e a cosa serve

Tenkasi è un antibiotico che contiene il principio attivo oritavancina. L'orbitavancina è un tipo di antibiotico (un antibiotico lipoglicopeptidico) che può uccidere o arrestare la crescita di alcuni batteri. Tenkasi è utilizzato per trattare le infezioni della pelle e dei tessuti sottostanti.

È inteso per l'uso negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi.

Tenkasi può essere utilizzato soltanto per trattare le infezioni causate da batteri chiamati batteri Gram-positivi. Nelle infezioni miste dove si sospettano altri tipi di batteri, il medico le darà altri antibiotici appropriati con Tenkasi.

#### 2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tenkasi

##### Non deve ricevere Tenkasi

- se è allergico all'orbitavancina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è prevista la necessità di somministrarle un fluidificante del sangue (eparina sodica non frazionata) entro 5 giorni (120 ore) dalla dose di Tenkasi.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Tenkasi se:

- ha mai avuto una reazione allergica a un altro antibiotico glicopeptidico (come vancomicina e telavancina)
- in passato ha sviluppato grave diarrea durante o dopo il trattamento con antibiotici.
- ha o sospetta di avere un'infezione ossea causata da batteri (osteomielite). Il medico la tratterà nel modo necessario
- ha o sospetta di avere una raccolta dolorosa di pus sulla pelle (ascesso). Il medico la tratterà nel modo necessario.

Le infusioni endovenose di Tenkasi possono provocare vampate nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzioni cutanee. Sono state anche osservate reazioni associate all'infusione caratterizzate da dolore toracico, fastidio al torace, brividi, tremore, mal di schiena, dolore al collo,

respiro affannoso, dolore addominale, febbre e mal di testa, affaticamento, sonnolenza che potrebbero essere sintomi di ipossia. Se si manifestano reazioni di questo tipo, il medico potrebbe decidere di interrompere o rallentare l'infusione.

Tenkasi può interferire con i test di laboratorio che misurano la capacità di coagulazione del suo sangue e può causare una lettura falsa.

Gli antibiotici, compreso Tenkasi, combattono alcuni batteri, ma possono non essere attivi contro altri batteri o funghi, che possono quindi continuare a crescere. Questa è chiamata crescita eccessiva. Il medico la monitorerà nel caso in cui ciò avvenga e la tratterà se necessario.

Dopo che riceve Tenkasi potrebbe avere una nuova infezione in un altro punto sulla pelle. In questo caso, lei sarà monitorato e trattato dal medico secondo le esigenze.

### **Bambini e adolescenti**

Tenkasi non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 3 mesi. Tenkasi non è stato ancora studiato in questa fascia d'età.

### **Altri medicinali e Tenkasi**

Dica al medico se utilizza, ha utilizzato recentemente o potrebbe utilizzare qualsiasi altro medicinale.

Se le deve essere somministrato un fluidificante del sangue chiamato eparina non frazionata, informi il medico se ha ricevuto Tenkasi negli ultimi 5 giorni (120 ore).

È particolarmente importante dire al medico se lei usa attualmente medicinali che impediscono la coagulazione del sangue (anticoagulanti orali, ad es. anticoagulanti cumarinici). Tenkasi potrebbe interferire con gli esami di laboratorio o con l'autotest che misurano la coagulazione del sangue (INR), alterandone i valori fino a 12 ore dopo l'infusione.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non le deve essere somministrato questo medicinale durante la gravidanza a meno che il beneficio sia considerato maggiore del rischio per il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tenkasi induce capogiri che possono influire sulla sua capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

## **3. Come le sarà somministrato Tenkasi**

Tenkasi è disponibile come Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg. I due prodotti differiscono per la quantità di oritavancina per flaconcino, per la durata dell'infusione e per le istruzioni di preparazione per la somministrazione.

Il medico o l'infermiere le somministreranno attentamente Tenkasi 400 mg mediante infusione in una vena (fleboclisi).

Negli adulti, la dose raccomandata per Tenkasi è una singola infusione della durata di 3 ore di 1 200 mg (equivalente a 3 fiale da 400 mg) somministrati in una vena.

Per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi, la dose raccomandata di Tenkasi sarà calcolata in base al peso e all'età: una singola infusione di 15 mg per ogni kg di peso corporeo somministrata in

vena nell'arco di 3 ore (massimo 1 200 mg). Si prega di fare riferimento al paragrafo 6 per ulteriori dettagli.

#### **Se riceve più Tenkasi di quanto deve**

Il medico deciderà come trattarla, compresa l'interruzione del trattamento e il monitoraggio per i segni degli effetti avversi.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Dica al medico o all'infermiere immediatamente se ha una reazione all'infusione, comprendente uno qualsiasi dei seguenti sintomi:**

- Vampate al viso e nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzioni cutanee
- Respiro affannoso (o sibilante)
- Mancanza di respiro
- Gonfiore attorno alla gola o sotto la pelle che si sviluppa in un breve periodo di tempo
- Brividi o tremore
- Pulsazioni rapide o deboli
- Dolore o costrizione toracica
- Diminuzione della pressione sanguigna (che può farla sentire debole o confuso/a).

Tali reazioni possono mettere in pericolo la sua vita.

Altri effetti indesiderati si verificano alle seguenti frequenze:

##### **Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):**

- Riduzione del numero dei globuli rossi o meno emoglobina del normale
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Nausea o vomito
- Diarrea
- Stitichezza
- Dolore o irritazione dove è stata somministrata l'infusione
- Prurito, eruzione cutanea
- Dolore muscolare
- Più enzimi prodotti dal fegato (dimostrato dagli esami del sangue)
- Cuore che batte precipitosamente o rapidamente
- Peggioramento di un'infezione o una nuova infezione in un altro punto sulla pelle
- Area gonfia rossa a livello della pelle o sotto la pelle che risulta calda e indolenzita
- Accumulo di pus sotto la pelle.

##### **Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 pazienti su 100):**

- Livelli più alti del normale di eosinofili, un tipo di globuli bianchi (eosinofilia)
- Basso livello di glucosio
- Alti livelli di acido urico nel sangue
- Aumento dei livelli di bilirubina nel sangue
- Grave eruzione cutanea
- Vampate
- Infiammazione che circonda un tendine (nota come tenosinovite)
- Infezione ossea causata da batteri (nota come osteomielite)
- Riduzione della conta delle piastrine nel sangue sotto il limite inferiore della norma (nota come trombocitopenia);
- Dolore addominale;

- Dolore toracico;
- Febbre;
- Respiro affannoso;

**Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 100):**

- Mal di testa, affaticamento, sonnolenza che potrebbero essere sintomi di bassi livelli di ossigeno nei tessuti del corpo (ipossia);
- Dolore alla schiena;
- Dolore al collo;
- Brividi;
- Tremore;

**Ulteriori effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati nei pazienti pediatrici sono simili a quelli osservati negli adulti. Gli effetti indesiderati osservati solo nei pazienti pediatrici sono: irritabilità, alterazioni del tracciato cardiaco all'elettrocardiogramma (ECG) (transitori, asintomatici e non associati ad altre alterazioni del tracciato cardiaco), infezione dell'intestino (colite da *Clostridoides difficile*).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Tenkasi**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono a carico dell'utilizzatore e normalmente non superano le 12 ore a 25 °C e le 24 ore a 2 °C -8 °C per Tenkasi diluito in sacca per infusione endovenosa di glucosio 5%..

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Tenkasi**

- Il principio attivo è oritavancina. Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 400 mg di oritavancina.
- Gli altri componenti sono mannitololo e acido fosforico (per aggiustamento del pH).

**Descrizione dell'aspetto di Tenkasi e contenuto della confezione**

- Tenkasi è una polvere per concentrato per soluzione per infusione
- Tenkasi è una polvere di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino di vetro da 50 mL.
- Tenkasi è disponibile in scatole contenenti 3 flaconcini.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il****Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tenkasi è inteso per la somministrazione endovenosa (E.V.) solo dopo la ricostituzione e la diluizione. Tenkasi dovrebbe essere preparato in una farmacia con l'impiego di tecniche asettiche.

Esistono due medicinali a base di oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di oritavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente le istruzioni raccomandate per ciascun medicinale.

Tre flaconcini di Tenkasi da 400 mg devono essere ricostituiti e diluiti per preparare una singola dose da 1 200 mg IV per singolo utilizzo. La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere diluito con la sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% prima dell'uso. Sia la soluzione ricostituita che la soluzione diluita per l'infusione devono essere soluzioni limpide, da incolore a color giallo pallido. I medicinali parenterali devono essere esaminati visivamente rilevare l'eventuale presenza di materiale particellare dopo la ricostituzione. Devono essere usate procedure asettiche per la preparazione di Tenkasi.

#### Adulti

Tre flaconcini di Tenkasi 400 mg devono essere ricostituiti e diluiti per preparare una singola dose monouso endovenosa di 1 200 mg.

*Ricostituzione:* Deve essere usata una tecnica asettica per ricostituire tre flaconcini di Tenkasi 400 mg.

- 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire ciascun flaconcino per fornire una soluzione di 10 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare l'eccessiva formazione di schiuma si raccomanda di aggiungere con attenzione acqua sterile per preparazioni iniettabili lungo le pareti dei flaconcini.
- Ogni flaconcino deve essere ruotato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e accertarsi che tutta la polvere di Tenkasi sia completamente ricostituita nella soluzione.

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita immediatamente nella sacca per l'infusione endovenosa di glucosio al 5%.

*Diluizione:* Tre flaconcini ricostituiti sono necessari per la diluizione e per la somministrazione di una singola infusione endovenosa di 1 200 mg. Per la diluizione deve essere utilizzata soltanto una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% (D5W).

Per diluire:

- Aspirare e gettare via 120 mL da una sacca per infusione endovenosa D5W da 1 000 mL.
- Aspirare 40 mL da ciascuno dei tre flaconcini ricostituiti e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa D5W per portare il volume della sacca a 1 000 mL. Questo produce una concentrazione di 1,2 mg/mL di oritavancina. Per la preparazione per la somministrazione devono essere utilizzate sacche in polipropilene (PP) o polivinilcloruro (PVC).

#### Uso nella popolazione pediatrica (di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni)

Calcolare la dose di oritavancina necessaria in base al peso del paziente (una singola infusione di 15 mg/kg somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore).

Determinare il numero di flaconcini di oritavancina necessari per il paziente (ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato equivalente a 400 mg di oritavancina)

*Ricostituzione:*

- 40 mL di acqua per preparazioni iniettabili (WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire ciascun flaconcino in modo da fornire una soluzione da 10 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare un'eccessiva formazione di schiuma, si raccomanda di aggiungere WFI con cautela, lungo le pareti dei flaconcini.
- Ogni flaconcino deve essere agitato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e assicurarsi che tutta la polvere sia completamente ricostituita in soluzione.

*Diluizione:* per la diluizione deve essere utilizzata solo una sacca per via endovenosa di glucosio al 5% (D5W). La soluzione di cloruro di sodio non deve essere utilizzata per la diluizione.

Per diluire:

Prelevare il volume necessario di oritavancina con una siringa sterile e aggiungerlo alla sacca per fleboclisi contenente D5W sterile (consultare la tabella 1 per l'esempio pertinente). La dimensione della sacca IV sarà basata sul volume totale somministrato. Per piccoli volumi può essere utilizzata una pompa a siringa.

**Tabella 1: Oritavancina 15 mg/kg: infusione di 3 ore (concentrazione di 1,2 mg/mL)**

Peso del paziente (kg)	Dose di oritavancina calcolata (mg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume di oritavancina ricostituita (mL)	Volume di D5W da aggiungere alla sacca per infusione endovenosa (IV-Bag) (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

#### Calcoli

1) Utilizzare il peso effettivo del paziente, ARROTONDATO SOLO AL NUMERO INTERO PIÙ VICINO

2) Dose: Peso (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (Dose massima 1200 mg)

3) Volume totale di infusione: Dose (mg) ÷ 1,2 mg/mL = \_\_\_\_\_ mL

4) Volume di Oritavancina ricostituita: Dose (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ mL

5) Volume di D5W da aggiungere alla sacca IV: Volume totale di infusione (C) – Volume di oritavancina ricostituita (D) = \_\_\_\_\_ mL

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 12 ore a 25 °C e le 24 ore a 2 °C –8 °C per Tenkasi diluito nella sacca per l'infusione endovenosa di glucosio al 5%

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Tenkasi 1 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione oritavancina

**Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tenkasi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tenkasi
3. Come le sarà somministrato Tenkasi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tenkasi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Tenkasi e a cosa serve

Tenkasi è un antibiotico che contiene il principio attivo oritavancina. L'oritavancina è un tipo di antibiotico (un antibiotico lipoglicopeptidico) che può uccidere o arrestare la crescita di alcuni batteri. Tenkasi è utilizzato per trattare le infezioni della pelle e dei tessuti sottostanti. È inteso per l'uso solo negli adulti.

Tenkasi può essere utilizzato soltanto per trattare le infezioni causate da batteri chiamati batteri Gram-positivi. Nelle infezioni miste dove si sospettano altri tipi di batteri, il medico le darà altri antibiotici appropriati con Tenkasi.

#### 2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tenkasi

##### Non deve ricevere Tenkasi

- se è allergico all'oritavancina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è prevista la necessità di somministrarle un fluidificante del sangue (eparina sodica non frazionata) entro 5 giorni (120 ore) dalla dose di Tenkasi.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Tenkasi se:

- ha mai avuto una reazione allergica a un altro antibiotico glicopeptidico (come vancomicina e telavancina)
- in passato ha sviluppato grave diarrea durante o dopo il trattamento con antibiotici.
- ha o sospetta di avere un'infezione ossea causata da batteri (osteomielite). Il medico la tratterà nel modo necessario
- ha o sospetta di avere una raccolta dolorosa di pus sulla pelle (ascesso). Il medico la tratterà nel modo necessario.

Le infusioni endovenose di Tenkasi possono provocare vampate nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzioni cutanee. Sono state anche osservate reazioni associate all'infusione caratterizzate da dolore toracico, fastidio al torace, brividi, tremore, mal di schiena, dolore al collo,

respiro affannoso, dolore addominale, febbre e mal di testa, affaticamento, sonnolenza che potrebbero essere sintomi di ipossia. Se si manifestano reazioni di questo tipo, il medico potrebbe decidere di interrompere o rallentare l'infusione.

Tenkasi può interferire con i test di laboratorio che misurano la capacità di coagulazione del suo sangue e può causare una lettura falsa.

Gli antibiotici, compreso Tenkasi, combattono alcuni batteri, ma possono non essere attivi contro altri batteri o funghi, che possono quindi continuare a crescere. Questa è chiamata crescita eccessiva. Il medico la monitorerà nel caso in cui ciò avvenga e la tratterà se necessario.

Dopo che riceve Tenkasi potrebbe avere una nuova infezione in un altro punto sulla pelle. In questo caso, lei sarà monitorato e trattato dal medico secondo le esigenze.

### **Bambini e adolescenti**

Tenkasi non deve essere utilizzato nei bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

### **Altri medicinali e Tenkasi**

Dica al medico se utilizza, ha utilizzato recentemente o potrebbe utilizzare qualsiasi altro medicinale.

Se le deve essere somministrato un fluidificante del sangue chiamato eparina non frazionata, informi il medico se ha ricevuto Tenkasi negli ultimi 5 giorni (120 ore).

È particolarmente importante dire al medico se lei usa attualmente medicinali che impediscono la coagulazione del sangue (anticoagulanti orali, ad es. anticoagulanti cumarinici). Tenkasi potrebbe interferire con gli esami di laboratorio o con l'autotest che misurano la coagulazione del sangue (INR), alterandone i valori fino a 12 ore dopo l'infusione.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non le deve essere somministrato questo medicinale durante la gravidanza a meno che il beneficio sia considerato maggiore del rischio per il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tenkasi induce capogiri che possono influire sulla sua capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

### **Tenkasi contiene ciclodestrina**

Tenkasi 1 200 mg contiene 2 400 mg di idrossipropilbetadex in ogni flaconcino che è equivalente a 9,6 mg/mL.

## **3. Come le sarà somministrato Tenkasi**

Tenkasi è disponibile come Tenkasi 1 200 mg e Tenkasi 400 mg. I due prodotti differiscono per la quantità di oritavancina per flaconcino, la durata dell'infusione e le istruzioni di preparazione per la somministrazione.

Il medico o l'infermiere le somministreranno attentamente Tenkasi 400 mg, mediante infusione in una vena (fleboclisi).

Negli adulti, la dose raccomandata per Tenkasi è una singola infusione della durata di 3 ore di 1 200 mg somministrati in una vena.

### **Se riceve più Tenkasi di quanto deve**

Il medico deciderà come trattarla, compresa l'interruzione del trattamento e il monitoraggio per i segni degli effetti avversi.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Dica al medico o all'infermiere immediatamente se ha una reazione all'infusione, comprendente uno qualsiasi dei seguenti sintomi:**

- Vampate al viso e nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzioni cutanee
- Respiro affannoso (o sibilante)
- Mancanza di respiro
- Gonfiore attorno alla gola o sotto la pelle che si sviluppa in un breve periodo di tempo
- Brividi o tremore
- Pulsazioni rapide o deboli
- Dolore o costrizione toracica
- Diminuzione della pressione sanguigna (che può farla sentire debole o confuso/a).

Tali reazioni possono mettere in pericolo la sua vita.

Altri effetti indesiderati si verificano alle seguenti frequenze:

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):**

- Riduzione del numero dei globuli rossi o meno emoglobina del normale
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Nausea o vomito
- Diarrea
- Stitichezza
- Dolore o irritazione dove è stata somministrata l'infusione
- Prurito, eruzione cutanea
- Dolore muscolare
- Più enzimi prodotti dal fegato (dimostrato dagli esami del sangue)
- Cuore che batte precipitosamente o rapidamente
- Peggioramento di un'infezione o una nuova infezione in un altro punto sulla pelle
- Area gonfia rossa a livello della pelle o sotto la pelle che risulta calda e indolenzita
- Accumulo di pus sotto la pelle.

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 pazienti su 100):**

- Livelli più alti del normale di eosinofili, un tipo di globuli bianchi (eosinofilia)
- Basso livello di glucosio
- Alti livelli di acido urico nel sangue
- Aumento dei livelli di bilirubina nel sangue
- Grave eruzione cutanea
- Vampate
- Infiammazione che circonda un tendine (nota come tenosinovite)
- Infezione ossea causata da batteri (nota come osteomielite)
- Riduzione della conta delle piastrine nel sangue sotto il limite inferiore della norma (nota come trombocitopenia);
- Dolore addominale;
- Dolore toracico;
- Febbre;
- Respiro affannoso;

**Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 pazienti su 100):**

- Mal di testa, affaticamento, sonnolenza che potrebbero essere sintomi di bassi livelli di ossigeno nei tessuti del corpo (ipossia);
- Dolore alla schiena;
- Dolore al collo;
- Brividi;
- Tremore;

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Tenkasi**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono a carico dell'utilizzatore e normalmente non superano le 4 ore a 25 °C e le 12 ore a 2 °C -8 °C per Tenkasi diluito in glucosio 5% o 0,9 % sacca per infusione endovenosa di cloruro di sodio

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Tenkasi**

- Il principio attivo è oritavancina. Il flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 1 200 mg di oritavancina.
- Gli altri componenti sono idrossipropilbetadex (vedere sezione 2 "Tenkasi contiene ciclodestrine"), mannitolo, acido fosforico (per l'aggiustamento del pH) e l'idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH).

**Descrizione dell'aspetto di Tenkasi e contenuto della confezione**

- Tenkasi è una polvere per concentrato per soluzione per infusione
- Tenkasi è una polvere di colore da bianco a rosa, fornita in un flaconcino di vetro da 50 mL.
- Tenkasi è disponibile in scatole contenenti 3 flaconcini.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il****Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tenkasi è inteso per la somministrazione endovenosa (E.V.) solo dopo la ricostituzione e la diluizione. Tenkasi dovrebbe essere preparato con l'impiego di tecniche asettiche.

Esistono due medicinali a base di oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1 200 mg) che:

- Sono forniti in diversi dosaggi di oritavancina.
- Hanno una durata di infusione raccomandata diversa.
- Hanno istruzioni di preparazione diverse, incluse differenze nella ricostituzione, diluizione e diluenti compatibili.

Seguire attentamente le istruzioni raccomandate per ciascun medicinale.

Tenkasi da 1 200 mg deve essere ricostituito e diluito per preparare una singola dose singola da 1 200 mg IV per utilizzo singolo. La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili sterile e il concentrato risultante deve essere diluito con la sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% o cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima dell'uso. Sia la soluzione ricostituita che la soluzione diluita per l'infusione devono essere soluzioni limpide, da incolore a color rosa. I medicinali parenterali devono essere esaminati visivamente rilevare l'eventuale presenza di materiale particellare dopo la ricostituzione. Devono essere usate procedure asettiche per la preparazione di Tenkasi.

**Ricostituzione:**

- 40 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili (WFI) deve essere aggiunta utilizzando una siringa sterile per ricostituire il flaconcino per fornire una soluzione di 30 mg/mL per flaconcino.

- Per evitare l'eccessiva formazione di schiuma si raccomanda di aggiungere con attenzione acqua per preparazioni iniettabili sterile lungo le pareti dei flaconcini.
- Il flaconcino deve essere ruotato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e accertarsi che tutta la polvere di Tenkasi sia completamente ricostituita nella soluzione.

*Diluizione:* per la diluizione devono essere utilizzate sacche per somministrazione endovenosa di glucosio 5% (D5W) o cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Per diluire:

- Prelevare ed eliminare 40 ml da una sacca per somministrazione endovenosa di D5W da 250 ml o cloruro di sodio allo 0,9%.
- Prelevare 40 mL del flaconcino ricostituito e aggiungerli a D5W o alla sacca per somministrazione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9% per portare il volume della sacca a 250 mL. Ciò determina una concentrazione di 4,8 mg/mL di oritavancina. Per la preparazione della somministrazione devono essere utilizzate sacche in PP (polipropilene) o PVC (cloruro di polivinile).

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 12 ore a 25 °C e le 24 ore a 2 °C –8 °C per Tenkasi diluito nella sacca per l'infusione endovenosa di glucosio al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9%.