

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat oritavancine difosfaat equivalent aan 400 mg oritavancine.

Na reconstitutie bevat 1 ml van de oplossing 10 mg oritavancine.

Na verdunning bevat 1 ml van de oplossing voor infusie 1,2 mg oritavancine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tenkasi is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (ABSSSI) bij volwassenen en pediatrische patiënten vanaf 3 maanden en ouder. (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

1.200 mg gedurende 3 uur als een enkelvoudige dosis toegediend door middel van intraveneuze infusie.

Pediatrische patiënten vanaf 3 maanden tot < 18 jaar

15 mg/kg toegediend als enkelvoudige dosis via intraveneuze infusie gedurende 3 uur (maximum 1200 mg).

Zie tabel 1 voor een relevant voorbeeld en rubriek 6.6 voor verdere details.

Tabel 1: 15 mg/kg dosis oritavancine naargelang het lichaamsgewicht: 3-uur infusie (concentratie van 1,2 mg/ml)

Gewicht van de patiënt (kg)	Berekende dosis oritavancine (mg)	Totaal infusie-volume (ml)	Volume gereconstitueerd oritavancine (ml)	Volume aan D5W toe te voegen aan i.v. zak (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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Voor patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Een nierfunctiestoornis had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan oritavancine (zie rubriek 5.2); voorzichtigheid is echter geboden wanneer oritavancine wordt voorgeschreven aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Oritavancine wordt niet uit het bloed verwijderd door hemodialyseprocedures.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie C) is niet geëvalueerd. Op basis van farmacokinetische parameters wordt er echter niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis een impact zou hebben op blootstelling aan oritavancine. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid is wel geboden bij het voorschrijven van oritavancine aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van oritavancine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 3 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosissterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2) en de instructies voor reconstitutie en verdunning voor Tenkasi 400 mg alvorens toe te dienen (zie rubriek 6.6).

Elk van de drie injectieflacons van 400 mg moet eerst worden gereconstitueerd met 40 ml steriel water voor injectie (WFI). De gereconstitueerde oplossingen moeten worden opgetrokken en toegevoegd aan een 1000 ml glucose 5% infuuszak (D5W) voor een intraveneuze infusie gedurende 3 uur (zie rubriek 6.6).

Voor verdunning mag alleen een glucose 5%-oplossing worden gebruikt. Een natriumchlorideoplossing mag niet gebruikt worden voor verdunning (zie rubriek 6.2).

Voor relevante informatie over het andere geneesmiddel met oritavancine wordt verwezen naar Tenkasi 1200 mg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van intraveneus ongefractioneerd heparinenatrium is gedurende 120 uur (5 dagen) na toediening van oritavancine gecontra-indiceerd omdat de testresultaten van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) gedurende maximaal 120 uur na toediening van oritavancine vals verhoogd kunnen blijven (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Bij het gebruik van oritavancine zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock, gerapporteerd. Wanneer tijdens infusie van oritavancine een acute overgevoeligheidsreactie optreedt, dient onmiddellijk te worden gestopt met de toediening van oritavancine en dient passende ondersteunende zorg te worden ingesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kruisreactiviteit tussen oritavancine en andere glycopeptiden, inclusief vancomycine. Voorafgaand aan het gebruik van oritavancine is het belangrijk zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoeligheidsreacties op glycopeptiden (bijv. vancomycine, telavancine). In verband met de mogelijkheid van kruisovergevoeligheid, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor glycopeptiden tijdens en na infusie zorgvuldig te worden gemonitord.

Infusiegerelateerde reacties

Om het risico op infusiegerelateerde reacties tot een minimum te beperken, wordt oritavancine gedurende 3 uur via intraveneuze infusie gegeven. Intraveneuze infusies met oritavancine kunnen reacties veroorzaken zoals roodheid van het bovenlichaam, urticaria, pruritus en/of rash. Infusiegerelateerde reacties gekarakteriseerd door pijn op de borst, ongemak in de borst, rillingen, tremor, rugpijn, nekpijn, dyspneu, hypoxie, abdominale pijn en koorts zijn waargenomen bij het gebruik van oritavancine, ook na de toediening van meer dan één dosis oritavancine tijdens een enkele kuur. Bij het optreden van reacties kan het stoppen of vertragen van de infusie deze symptomen doen verdwijnen (zie rubriek 4.8).

Noodzaak van aanvullende antibacteriële middelen

Oritavancine is alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën (zie rubriek 5.1). Bij gemengde infecties waar Gram-negatieve en/of bepaalde types anaerobe bacteriën verdacht zijn, dient oritavancine gelijktijdig met [een] passend(e) antibacterieel (antibacteriële) middel(en) te worden toegediend.

Gelijktijdig gebruik van warfarine

Van oritavancine is aangetoond dat het de protrombinetijd (PT) en internationaal genormaliseerde ratio (INR) gedurende maximaal 12 uur kunstmatig verlengt, waardoor het controleren van het

anticoagulatie-effect van warfarine gedurende maximaal 12 uur na een oritavancinedosis onbetrouwbaar wordt.

Interferentie met assay voor coagulatietests

Van oritavancine is aangetoond dat het met bepaalde laboratoriumcoagulatietests interfereert (zie rubriek 4.3 en 4.5). De bloedspiegels van oritavancine bij patiënten bij wie een enkelvoudige dosis is toegediend, toonden aan een kunstmatige verlenging te veroorzaken van:

- de aPTT gedurende maximaal 120 uur,
- de PT en INR gedurende maximaal 12 uur,
- de geactiveerde stollingstijd (ACT) gedurende maximaal 24 uur
- de ‘Silica Clotting Time’ (SCT) gedurende maximaal 18 uur, en
- de ‘Dilute Russell’s Viper Venom Test’ (DRVVT) gedurende maximaal 72 uur.

Deze effecten worden veroorzaakt door de binding van oritavancine aan en het voorkomen van de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatietests. Voor patiënten die binnen 120 uur na dosering met oritavancine aPTT-controle nodig hebben, kan een niet-fosfolipide afhankelijke coagulatietest zoals een Factor Xa-assay (chromogeen) of een alternatief anticoagulans waarvoor geen aPTT-controle nodig is worden overwogen.

De Chromogene Factor Xa-test, de trombinetijdtest (TT-test) en de testen die worden gebruikt voor het diagnosticeren van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT-test) worden niet beïnvloed door oritavancine. *In vitro* had oritavancine 46,6 µg/ml geen invloed op een geactiveerd proteïne C-resistentie (APCR)-test, wat erop duidt dat het onwaarschijnlijk is dat oritavancine deze test zal verstoren. APCR is echter een test die is gebaseerd op fosfolipiden en het is niet uitgesloten dat hogere concentraties oritavancine die bij klinisch gebruik kunnen voorkomen deze test kunnen verstoren.

Er werd in niet-klinische en klinische onderzoeken geen effect van oritavancine op het *in-vivo*-coagulatiesysteem waargenomen.

Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Antibacterieel-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gerapporteerd voor oritavancine en kunnen in ernst variëren van lichte tot levensbedreigende diarree. Daarom is het belangrijk deze diagnoses te overwegen bij patiënten die diarree hebben na de toediening van oritavancine (zie rubriek 4.8). In een dergelijk geval dient het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* te worden overwogen.

Superinfectie

Het gebruik van antibacteriële geneesmiddelen kan het risico op overvloedige groei van niet-gevoelige micro-organismen verhogen. Bij het optreden van superinfecties dienen passende maatregelen te worden genomen.

Osteomyelitis

In klinische fase 3-studies naar ABSSI werden meer gevallen van osteomyelitis gerapporteerd in de met oritavancine behandelde arm dan in de met vancomycine behandelde arm (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen na toediening van oritavancine te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van osteomyelitis. Bij het vermoeden, of de diagnose, van osteomyelitis dient een passende alternatieve antibacteriële therapie te worden ingesteld.

Abces

In de klinische fase 3-studies werden in de met oritavancine behandelde arm iets meer gevallen van nieuw opkomende abcessen gerapporteerd dan in de met vancomycine behandelde arm (respectievelijk 4,6 % vs. 3,4 %) (zie rubriek 4.8). Bij het optreden van nieuw opkomende abcessen dienen passende maatregelen te worden genomen.

Beperkingen van de klinische gegevens

In de twee grote studies naar ABSSSI bleven de behandelde infectietypes alleen beperkt tot cellulitis, abcessen en wondinfecties. Andere infectietypes zijn niet bestudeerd. Er is beperkte ervaring in klinische onderzoeken bij patiënten met bacteriëmie, perifere vasculaire ziekte of neutropenie, bij immuungecompromitteerde patiënten, bij patiënten in de leeftijd van > 65 jaar, bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij infecties als gevolg van *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door het cytochroom-P450-enzym gemetaboliseerde stoffen

Een screeningsonderzoek naar interacties van geneesmiddelen werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (n=16) waarbij de gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg oritavancine met testsubstraten voor verschillende CYP450-enzymen werd geëvalueerd. Oritavancine bleek een niet-specifieke, zwakke remmer (CYP2C9 en CYP2C19) of een zwakke inductor (CYP3A4 en CYP2D6) van verschillende CYP-isovormen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van oritavancine met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die voornamelijk worden gemetaboliseerd door één van de betrokken CYP450-enzymen (bijv. warfarine), daar gelijktijdige toediening concentraties van het geneesmiddel met een smal therapeutisch bereik kan verhogen (bijv. voor CYP2C9-substraten) of verlagen (bijv. voor CYP2D6-substraten). Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verschijnselen van toxiciteit of het gebrek aan werkzaamheid wanneer zij oritavancine hebben ontvangen terwijl ze ook met een potentieel beïnvloede verbinding behandeld worden (patiënten dienen bijv. te worden gemonitord op bloeding wanneer zij gelijktijdig oritavancine en warfarine ontvangen) (zie rubriek 4.4). Bij 36 gezonde proefpersonen werd een onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het effect van geneesmiddelinteracties bij een enkele dosis oritavancine van 1200 mg op de farmacokinetiek van S-warfarine na een enkelvoudige dosis. De farmacokinetiek van S-warfarine werd beoordeeld na een enkele dosis warfarine van 25 mg alleen of toegediend bij het begin van, 24 of 72 uur na een enkele dosis oritavancine van 1200 mg. De resultaten toonden geen effect van oritavancine op de AUC en C_{max} van S-warfarine aan.

Interacties tussen geneesmiddel en laboratoriumtests (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Oritavancine bindt zich met, en voorkomt de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatie-tests. De bloedspiegels van oritavancine die worden gemeten na toediening van doses van 1200 mg kunnen vals verhoogde resultaten veroorzaken bij bepaalde laboratoriumtests (zie Tabel 2).

Tabel 2: Coagulatie-tests die worden beïnvloed door oritavancine

Test	Duur van de interferentie
Protrombinetijd (PT)	max. 12 uur
International normalized ratio (INR)	max. 12 uur
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)	max. 120 uur
Geactiveerde stollingstijd (ACT)	max. 24 uur

Silica clotting time (SCT)	max. 18 uur
Dilute Russell's viper venom time (DRVVT)	max. 72 uur

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van oritavancine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Tenkasi te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met oritavancine noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat oritavancine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Het is niet bekend of oritavancine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Tenkasi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid als gevolg van oritavancine in de hoogste toegediende concentraties opgeleverd. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van oritavancine op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tenkasi heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden en dit kan van invloed zijn op het vermogen een voertuig te besturen of machines te gebruiken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren: misselijkheid, overgevoeligheidsreacties, reacties op de infusieplek en hoofdpijn. De vaakst gerapporteerde ernstige bijwerking was cellulitis (1,1%). De vaakst gerapporteerde redenen voor het stoppen waren cellulitis (0,4%) en osteomyelitis (0,3%). Vrouwelijke patiënten hadden een hoger rapportagepercentage voor bijwerkingen dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voor oritavancine uit de gepoolde klinische fase 3-studies naar ABSSSI met enkelvoudige dosis oritavancine worden per systeem/orgaanklasse in de volgende tabel vermeld.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare

gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Vaak	Cellulitis, abces (ledemaat en subcutaan)
	Soms	Osteomyelitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Vaak	Anemie
	Soms	Eosinofilie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid (zie rubriek 4.3 en 4.4) Anafylactische reactie
	Niet bekend	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Soms	Hypoglykemie, hyperurikemie
Zenuwstelselaandoeningen		
	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Zelden	Tremor*
Hartaandoeningen		
	Vaak	Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Soms	Bronchospasme, piepend ademen, dyspneu*
	Zelden	Hypoxie*
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, constipatie
	Soms	Abdominale pijn*
Lever- en galaandoeningen		
	Vaak	Abnormale leverfunctietest (alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd)
	Soms	Bloedbilirubine verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Urticaria, uitslag, pruritus
	Soms	Leukocytoclastische vasculitis, angio-oedeem, erythema multiforme, flush
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Vaak	Myalgie
	Soms	Tenosynovitis
	Zelden	Rugpijn*, nekpijn*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Reacties op de infusieplek**
	Soms	Pijn op de borst, * pyrexie*
	Zelden	Ongemak op de borst*, rillingen*

*Deze reacties kunnen infusiegerelateerd zijn (zie sectie 4.4)

**Reacties op de infusieplek omvatten: flebitis op de infusieplek, erytheem op de infusieplek, extravasatie, induratie, pruritus, uitslag, perifeer oedeem

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling bij pediatrische patiënten is gebaseerd op gegevens van één onderzoek waarin 38 patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 18 jaar met een vermoedelijke of bevestigde Gram-positieve bacteriële infectie Tenkasi kregen. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 38 patiënten vergelijkbaar met wat bij de volwassen populatie werd waargenomen. De volgende

bijwerkingen, niet in tabel 3 voor volwassen patiënten vermeld, zijn bij niet meer dan 1 pediatrische patiënt waargenomen: prikkelbaarheid, electrocardiogram QT verlengd (voorbijgaand, asymptomatisch en niet geassocieerd met andere ECG-afwijkingen), *Clostridioides difficile*-colitis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het klinische programma van 3.017 met oritavancine behandelde patiënten was er geen incidentie van accidentele overdosering van oritavancine.

Oritavancine wordt niet uit bloed verwijderd door hemodialyseprocedures. In het geval van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, glycopeptide antibacteriële middelen, ATC-code: J01XA05

Werkingsmechanisme

Oritavancine heeft drie werkingsmechanismen: (i) remming van de transglycosyleringsstap (polymerisatie) van celwandbiosynthese door binding aan de stampeptide van peptidoglycaanprecursors; (ii) remming van de transpeptidatiestap (dwarsbinding) van celwandbiosynthese door binding aan de peptide-brugvormingssegmenten van de celwand; en (iii) verstoring van bacteriële membraanintegriteit, leidend tot depolarisatie, permeabilisatie en snelle celdood.

Resistentie

Gram-negatieve organismen zijn intrinsiek resistent tegen alle glycopeptiden, inclusief oritavancine.

Resistentie tegen oritavancine werd *in vitro* waargenomen bij vancomycine-resistente isolaten van *Staphylococcus aureus*. Er is geen bekende kruisresistentie tussen oritavancine en niet-glycopeptide antibioticaklassen.

Oritavancine vertoont verminderde werkzaamheid *in vitro* tegen bepaalde Gram-positieve organismen van de genera *Lactobacillus*, *Leuconostoc* en *Pediococcus* die intrinsiek resistent zijn tegen glycopeptiden.

Gevoeligheidstests breekpunten

Breekpunten voor minimale remmende concentratie (MIC) vastgesteld door de Europese Commissie met betrekking tot antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) zijn als volgt:

Tabel 4: Gevoeligheidsinterpretatieve criteria voor oritavancine

Organismegroep	MIC breekpunten (mg/l)
----------------	------------------------

	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (groepen A, B, C, G)	0,25	0,25
<i>Streptococcus viridans</i> -groep (alleen de <i>S. anginosus</i> groep)	0,25	0,25

S=Susceptible (Gevoelig), R=Resistant (Resistent)

Farmacokinetische/Farmacodynamische (PK/PD) relatie

Van de verhouding tussen gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) en minimale remmende concentratie (MIC) van oritavancine voor het infecterende organisme is aangetoond dat het de parameter is die het best correleert met werkzaamheid.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken tegen de volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor oritavancine.

Gram-positieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (omvat *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)

Antibacteriële werkzaamheid tegen andere relevante pathogenen

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen, hoewel *in-vitro*-onderzoeken suggereren dat zij bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanismen gevoelig zouden zijn voor oritavancine:

- Bèta-hemolytische streptokokken van Groep G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Pediatrische patiënten

Tenkasi is geëvalueerd bij pediatrische patiënten met ABSSSI tijdens één open-label, multicentrisch fase 1-onderzoek dat 38 patiënten omvatte in de leeftijd van 3 maanden tot < 18 jaar die oritavancine kregen toegediend. Het doel was de farmacokinetiek (PK), veiligheid en tolerantie te evalueren van een intraveneuze (i.v.) infusie van oritavancine bij patiënten met een vermoedelijke of bevestigde Gram-positieve bacteriële infectie waarvoor zij een standaard antibioticatherapie kregen of bij patiënten die peri-operatieve antibioticaprofylaxe toegediend kregen. Het primaire eindpunt was het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC); secundaire eindpunten waren onder meer veiligheidsevaluatie en andere farmacokinetische parameters.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tenkasi bij de pediatrische populatie van 0 tot < 3 maanden voor de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oritavancine vertoont lineaire farmacokinetiek in een dosis tot maximaal 1.200 mg. De gemiddelde ($\pm$ SD) maximale oritavancineconcentratie ($C_{\max}$) en AUC₀₋₇₂ bij patiënten met ABSSI die een

enkelvoudige dosis van 1.200 mg ontvangen is respectievelijk 112 ($\pm 34,5$) $\mu\text{g}/\text{ml}$ en 1470 (± 582) $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$.

Distributie

Oritavancine wordt voor ongeveer 85 % gebonden aan humane plasmaproteïnen. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse, wordt het populatie-gemiddelde totale distributievolume geschat op ongeveer 87,6 l, hetgeen erop wijst dat oritavancine uitgebreid wordt gedistribueerd in de weefsels.

Blootstellingen (AUC_{0-24}) van oritavancine in huidblaarvocht waren 20 % van die in plasma na een enkelvoudige dosis van 800 mg bij gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Er werden geen metabolieten waargenomen in respectievelijk plasma of gal van met oritavancine behandelde honden en ratten. Bovendien hebben *in vitro* uitgevoerde levermicrosoomonderzoeken bij mensen aangegeven dat oritavancine niet wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Er is geen massabalansonderzoek bij mensen uitgevoerd. Na 2 weken verzamelen werd bij mensen minder dan 1 % tot 5 % van de dosis als de oorspronkelijke werkzame stof in respectievelijk feces en urine teruggewonnen, hetgeen erop wijst dat oritavancine langzaam onveranderd wordt uitgescheiden.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van oritavancine is 245 uur (14,9 % CV) op basis van farmacokinetische populatieanalyse van ABSSSI-patiënten die een enkelvoudige dosis van 1.200 mg ontvingen. De populatie-gemiddelde totale klaring wordt geraamd op 0,445 l/u (27,2 % CV).

Bij een farmacokinetische populatieanalyse werd een relatie tussen lengte en klaring geïdentificeerd, waar klaring toenam met toenemende lengte. Dosisaanpassing op basis van lengte is niet nodig.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van oritavancine werd onderzocht in de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met enkelvoudige dosis bij patiënten met een normale nierfunctie, $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ($n=213$), een lichte nierfunctiestoornis, $\text{CrCL} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$ ($n=59$), een matige nierfunctiestoornis, $\text{CrCL} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$ ($n=22$) en een ernstige nierfunctiestoornis $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ($n=3$). Farmacokinetische populatieanalyse heeft aangegeven dat een nierfunctiestoornis geen klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van oritavancine. Er zijn geen specifieke onderzoeken bij dialysepatiënten uitgevoerd.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis, terwijl gegevens bij een ernstige nierfunctiestoornis te beperkt zijn om aanbevelingen te doen over de dosisaanpassing. De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is niet geëvalueerd.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van oritavancine werd geëvalueerd in een onderzoek met patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, $n=20$) en vergeleken met gezonde proefpersonen ($n=20$) geselecteerd op geslacht, leeftijd en gewicht. Er waren geen relevante veranderingen in farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met matige leverfunctiestoornis.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is niet bestudeerd.

Effecten van leeftijd, gewicht, geslacht en ras

Farmacokinetische populatieanalyse uit de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met een enkelvoudige dosis bij patiënten gaven aan dat geslacht, leeftijd, gewicht of ras geen klinisch relevant effect op de blootstelling van oritavancine had. Doseringaanpassing is niet nodig bij deze subpopulaties.

Pediatrische patiënten

Compartimentele populatie-PK-analyse toonde aan dat een dosis van 15 mg/kg een gemiddelde modelafgeleide AUC_{0-72} opleverde die binnen het doelbereik voor volwassenen viel (965-2095 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) voor alle gesimuleerde pediatrie groepen variërend van 3 maanden tot < 18 jaar (zie tabel 5).

Tabel 5: Modelmatig afgeleide farmacokinetische parameters voor oritavancine [gemiddelde (SD)] voor pediatrie patiënten en volwassenen met behulp van populatie-PK-analyse

Populatie	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) Gemiddelde (SD)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Gemiddelde (SD)
Volwassenen	1530 (565)	138 (31,7)
12 tot < 18 jaar	2065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 tot < 12 jaar	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 tot < 6 jaar	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Van 3 maanden tot < 2 jaar	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De primaire bijwerking van toediening van oritavancine aan ratten en honden was een dosisgerelateerde accumulatie van eosinofiele granulocyten in weefselmacrofagen inclusief hepatocyten, renale corticale epitheelcellen, adrenale cellen en macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem. De eosinofiele granulocyten verschenen niet na toediening van enkelvoudige doses en hadden *in vitro* geen significante invloed op aangeboren macrofaagfunctie op intracellulaire niveaus die wordt verwacht van een enkelvoudige dosis van 1.200 mg.

Matige, dosisgerelateerde verhogingen in leverenzymen (alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase) werden waargenomen bij ratten en honden en bleken reversibel na beëindiging van de behandeling. Veranderingen in de biochemie in verband met de nierfunctie inclusief dalingen in relatieve dichtheid van urine en pH en lichte stijgingen in bloedureumstikstof en sporadische verhogingen in creatinine, waren aanwezig bij zowel ratten als honden na een twee weken durende behandeling. Extramedullaire hematopoëse in de milt werd waargenomen bij ratten. Deze histopathologische bevinding correleerde met een vergroting en een verhoging in het gewicht van de milt. De blootstelling bij ratten op het geen waargenomen bijwerkingenniveau (NOAEL) was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Histamine-achtige infusiereacties onmiddellijk volgend op of kort na dosering met oritavancine traden bij zowel ratten als honden op. Deze reacties werden in verband gebracht met mortaliteit in lagere

doses bij mannelijke ratten dan bij de vrouwelijke ratten in onderzoeken met enkelvoudige doses. Dezelfde geslachtsgerelateerde verschillen werden echter niet waargenomen bij andere diersoorten. Onderzoeken bij neonatale ratten en honden gedurende 30 dagen vertoonden dezelfde weefseffecten als de effecten die werden waargenomen bij volgroeide dieren, inclusief gevoeligheid voor de oritavancine-gemedieerde histamine-achtige infusioreacties. Mortaliteit werd waargenomen bij neonatale ratten op iets lagere doseringsniveaus dan bij volwassenen.

Een standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde tests op het genotoxische potentieel bracht geen klinisch relevante bevindingen aan het licht. Er zijn geen levenslange onderzoeken bij dieren uitgevoerd voor het evalueren van het carcinogene potentieel van oritavancine.

Bij intraveneuze toediening in doses tot maximaal 30 mg/kg, had oritavancine geen invloed op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie van mannelijke en vrouwelijke ratten. Onderzoeken bij drachtige ratten en konijnen geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er was geen aanwijzing van transplacentaire transfer van oritavancine bij drachtige ratten. De blootstelling bij ratten op het NOAEL was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Na een enkelvoudige intraveneuze infusie bij zogende ratten werd radioactief-gelabeld [¹⁴C]oritavancine in de melk uitgescheiden en geabsorbeerd door bij de moeder drinkende jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Fosforzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er dient geen natriumchlorideoplossing te worden gebruikt voor verdunning daar het incompatibel is met oritavancine 400 mg dosissterkte en precipitatie van het geneesmiddel kan veroorzaken. Daarom dienen andere stoffen, additieven of andere geneesmiddelen vermengd in natriumchlorideoplossing voor intraveneus gebruik niet aan oritavancine in injectieflacons voor eenmalig gebruik te worden toegevoegd of gelijktijdig te worden geïnfuseerd via dezelfde intraveneuze lijn of via een gezamenlijke intraveneuze poort. Bovendien kunnen geneesmiddelen die zijn geformuleerd op een basische of neutrale pH incompatibel zijn met oritavancine (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk verder te worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

Na verdunning

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 12 uur bij 25 °C en 24

uur bij 2 °C - 8 °C na verdunning in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons voor eenmalig gebruik van 50 ml, Type 1, met rubberen stoppen en aluminium flip-off dop.

3 individuele injectieflacons worden verpakt in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Tenkasi dient volgens aseptische technieken te worden bereid.

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosisterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen instructies voor elk geneesmiddel.

Drie injectieflacons Tenkasi 400 mg dienen gereconstitueerd en verdund te worden om een enkelvoudige IV-dosis van 1200 mg te bereiden.

Het poeder moet met steriel water voor injecties worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie. Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes.

Volwassenen

Reconstitutie:

- 40 ml steriel water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat steriel WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.
- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

Verdunning: Er zijn drie gereconstitueerde injectieflacons nodig voor verdunning voor toediening van een enkelvoudige intraveneuze infusie van 1.200 mg. Er dient alleen een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie (D5W) te worden gebruikt voor verdunning. Er dient geen natriumchlorideoplossing te worden gebruikt voor verdunning (zie rubriek 6.2).

Verdunning:

- Zuig 120 ml op uit een D5W-infusiezak van 1.000 ml en voer dit af.
- Neem 40 ml uit elk van de drie gereconstitueerde injectieflacons en voeg het toe aan de D5W-infusiezak om het volume van de zak op 1.000 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 1,2

mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infusiezakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

Gebruik bij pediatrische patiënten (vanaf 3 maanden tot < 18 jaar)

Bereken de dosis van oritavancine die nodig is, gebaseerd op het gewicht van de patiënt (een enkelvoudige infusie van 15 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 3 uur).

Bepaal het aantal flacons van oritavancine dat nodig is voor de patiënt (elke flacon bevat oritavancine difosfaat equivalent aan 400 mg oritavancine).

Reconstitutie:

- 40 ml water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessieve schuimvorming te vermijden is het raadzaam WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons toe te voegen.
- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimvorming te vermijden en te verzekeren dat al het poeder volledig in oplossing wordt gereconstitueerd.

Verdunning: Enkel glucose 5% intraveneuze zakken (D5W) dienen gebruikt te worden voor verdunning. Natriumchlorideoplossing dient niet gebruikt te worden voor verdunning (zie rubriek 6.2).

Verdunning:

Trek het benodigde volume oritavancine op met een steriele injectiespuit en voeg dit toe aan de i.v.-zak met steriel D5W (zie tabel 6 voor een relevant voorbeeld). De grootte van de i.v.-zak wordt gebaseerd op het totale toe te dienen volume. Voor kleine volumes kan een injectiepomp worden gebruikt.

Tabel 6: 15 mg/kg oritavancine: 3 uur infusie (concentratie van 1,2 mg/ml)

Gewicht van de patiënt (kg)	Berekende dosis oritavancine (mg)	Totaal infusie-volume (ml)	Volume gereconstitueerd oritavancine (ml)	Volume aan D5W toe te voegen aan i.v.-zak (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

Berekeningen

- 1) Gebruik het actuele gewicht van de patiënt – ROND AF NAAR HET DICHTSTE GEHELE GETAL
- 2) Dosis: Gewicht (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maximale dosis 1200 mg)
- 3) Totaal infusie volume: dosis (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

- 4) Volume aan gereconstitueerd oritavancine: dosis (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volume aan D5W om toe te voegen aan de i.v.-zak: Totaal infusie volume (C) – Volume gereconstitueerd oritavancine (D) = _____ ml

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor de relevante informatie over het andere geneesmiddel met oritavancine wordt verwezen naar Tenkasi 1200 mg.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/03/2015
Datum van laatste verlenging: 13/01/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat oritavancine difosfaat equivalent aan 1.200 mg oritavancine.

Na reconstitutie bevat 1 ml van de oplossing 30 mg oritavancine.

Na verdunning bevat 1 ml van de oplossing voor infusie 4,8 mg oritavancine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 2.400 mg hydroxypropylbetadex.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit of roze poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tenkasi is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (ABSSSI) bij volwassenen. (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1.200 mg gedurende 1 uur als een enkelvoudige dosis toegediend door middel van intraveneuze infusie.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Voor patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Een nierfunctiestoornis had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan oritavancine (zie rubriek 5.2); voorzichtigheid is echter geboden wanneer oritavancine wordt voorgeschreven aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Oritavancine wordt niet uit het bloed verwijderd door hemodialyseprocedures. Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β CD) wordt bijna exclusief geëlimineerd

door de nieren via glomerulaire filtratie; de farmacokinetiek bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie C) is niet geëvalueerd. Op basis van farmacokinetische parameters wordt er echter niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis een impact zou hebben op blootstelling aan oritavancine. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid is wel geboden bij het voorschrijven van oritavancine aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van oritavancine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 1.200 mg en Tenkasi 400 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosisterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2) en de instructies voor reconstitutie en verdunning voor Tenkasi 1.200 mg alvorens toe te dienen (zie rubriek 6.6).

De enkele injectieflacon van 1.200 mg moet eerst worden gereconstitueerd met 40 ml steriel water voor injectie (WFI). De gereconstitueerde oplossing moet worden opgetrokken en toegevoegd aan een 250 ml glucose 5% (D5W) of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) infuuszak voor een intraveneuze infusie gedurende 1 uur (zie rubrieken 6.2 en 6.6).

Voor relevante informatie over het andere geneesmiddel met oritavancine wordt verwezen naar Tenkasi 400 mg

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van intraveneus ongefractioneerd heparinenatrium is gedurende 120 uur (5 dagen) na toediening van oritavancine gecontra-indiceerd omdat de testresultaten van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) gedurende maximaal 120 uur na toediening van oritavancine vals verhoogd kunnen blijven (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Bij het gebruik van oritavancine zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock, gerapporteerd. Wanneer tijdens infusie van oritavancine een acute overgevoeligheidsreactie optreedt, dient onmiddellijk te worden gestopt met de toediening van oritavancine en dient passende ondersteunende zorg te worden ingesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kruisreactiviteit tussen oritavancine en andere glycopeptiden, inclusief vancomycine. Voorafgaand aan het gebruik van oritavancine is het belangrijk zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoeligheidsreacties op glycopeptiden (bijv. vancomycine, telavancine).

In verband met de mogelijkheid van kruisovergevoeligheid, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor glycopeptiden tijdens en na infusie zorgvuldig te worden gemonitord.

Infusiegerelateerde reacties

Om het risico op infusiegerelateerde reacties tot een minimum te beperken, wordt oritavancine gedurende 1 uur via intraveneuze infusie gegeven. Intraveneuze infusies met oritavancine kunnen reacties veroorzaken zoals roodheid van het bovenlichaam, urticaria, pruritus en/of rash. Infusiegerelateerde reacties gekarakteriseerd door pijn op de borst, ongemak in de borst, rillingen, tremor, rugpijn, nekpijn, dyspneu, hypoxie, abdominale pijn en koorts zijn waargenomen bij het gebruik van oritavancine, ook na de toediening van meer dan één dosis oritavancine tijdens een enkele kuur. Bij het optreden van reacties kan het stoppen of vertragen van de infusie deze symptomen doen verdwijnen (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

De solubilisator HP β CD wordt uitgescheiden in de urine. De klaring van HP β CD kan verminderd zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De klinische betekenis van deze bevinding is onbekend.

Noodzaak van aanvullende antibacteriële middelen

Oritavancine is alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën (zie rubriek 5.1). Bij gemengde infecties waar Gram-negatieve en/of bepaalde types anaerobe bacteriën verdacht zijn, dient oritavancine gelijktijdig met [een] passend(e) antibacterieel (antibacteriële) middel(en) te worden toegediend.

Gelijktijdig gebruik van warfarine

Van oritavancine is aangetoond dat het de protrombinetijd (PT) en internationaal genormaliseerde ratio (INR) gedurende maximaal 12 uur kunstmatig verlengt, waardoor het controleren van het anticoagulatie-effect van warfarine gedurende maximaal 12 uur na een oritavancinedosis onbetrouwbaar wordt.

Interferentie met assay voor coagulatietests

Van oritavancine is aangetoond dat het met bepaalde laboratoriumcoagulatietests interfereert (zie rubriek 4.3 en 4.5). De bloedspiegels van oritavancine bij patiënten bij wie een enkelvoudige dosis is toegediend, toonden aan een kunstmatige verlenging te veroorzaken van:

- de aPTT gedurende maximaal 120 uur,
- de PT en INR gedurende maximaal 12 uur,
- de geactiveerde stollingstijd (ACT) gedurende maximaal 24 uur
- de 'Silica Clotting Time' (SCT) gedurende maximaal 18 uur, en
- de 'Dilute Russell's Viper Venom Test' (DRVVT) gedurende maximaal 72 uur.

Deze effecten worden veroorzaakt door de binding van oritavancine aan en het voorkomen van de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatietests. Voor patiënten die binnen 120 uur na dosering met oritavancine aPTT-controle nodig hebben, kan een niet-fosfolipide afhankelijke coagulatietest zoals een Factor Xa-assay (chromogeen) of een alternatief anticoagulans waarvoor geen aPTT-controle nodig is worden overwogen.

De Chromogene Factor Xa-test, de trombinetijdtest (TT-test) en de testen die worden gebruikt voor het diagnosticeren van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT-test) worden niet beïnvloed door oritavancine. *In vitro* had oritavancine 46,6 μ g/ml geen invloed op een geactiveerd proteïne C-resistentie (APCR)-test, wat erop duidt dat het onwaarschijnlijk is dat oritavancine deze test zal

verstoren. APCR is echter een test die is gebaseerd op fosfolipiden en het is niet uitgesloten dat hogere concentraties oritavancine die bij klinisch gebruik kunnen voorkomen deze test kunnen verstoren.

Er werd in niet-klinische en klinische onderzoeken geen effect van oritavancine op het *in-vivo*-coagulatiesysteem waargenomen.

Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Antibacterieel-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gerapporteerd voor oritavancine en kunnen in ernst variëren van lichte tot levensbedreigende diarree. Daarom is het belangrijk deze diagnoses te overwegen bij patiënten die diarree hebben na de toediening van oritavancine (zie rubriek 4.8). In een dergelijk geval dient het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* te worden overwogen.

Superinfectie

Het gebruik van antibacteriële geneesmiddelen kan het risico op overvloedige groei van niet-gevoelige micro-organismen verhogen. Bij het optreden van superinfecties dienen passende maatregelen te worden genomen.

Osteomyelitis

In klinische fase 3-studies naar ABSSSI werden meer gevallen van osteomyelitis gerapporteerd in de met oritavancine behandelde arm dan in de met vancomycine behandelde arm (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen na toediening van oritavancine te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van osteomyelitis. Bij het vermoeden, of de diagnose, van osteomyelitis dient een passende alternatieve antibacteriële therapie te worden ingesteld.

Abces

In de klinische fase 3-studies werden in de met oritavancine behandelde arm iets meer gevallen van nieuw opkomende abcessen gerapporteerd dan in de met vancomycine behandelde arm (respectievelijk 4,6 % vs. 3,4 %) (zie rubriek 4.8). Bij het optreden van nieuw opkomende abcessen dienen passende maatregelen te worden genomen.

Beperkingen van de klinische gegevens

In de twee grote studies naar ABSSSI bleven de behandelde infectietypes alleen beperkt tot cellulitis, abcessen en wondinfecties. Andere infectietypes zijn niet bestudeerd. Er is beperkte ervaring in klinische onderzoeken bij patiënten met bacteriëmie, perifere vasculaire ziekte of neutropenie, bij immuungecompromitteerde patiënten, bij patiënten in de leeftijd van > 65 jaar, bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij infecties als gevolg van *Streptococcus pyogenes*.

Hulpstoffen

Dit middel bevat 2.400 mg hydroxypropylbetadex per injectieflacon, overeenkomend met 9,6 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door het cytochroom-P450-enzym gemetaboliseerde stoffen

Een screeningsonderzoek naar interacties van geneesmiddelen werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (n=16) waarbij de gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1.200 mg oritavancine met testsubstraten voor verschillende CYP450-enzymen werd geëvalueerd. Oritavancine bleek een

niet-specifieke, zwakke remmer (CYP2C9 en CYP2C19) of een zwakke inductor (CYP3A4 en CYP2D6) van verschillende CYP-isovormen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van oritavancine met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die voornamelijk worden gemetaboliseerd door één van de betrokken CYP450-enzymen (bijv. warfarine), daar gelijktijdige toediening concentraties van het geneesmiddel met een smal therapeutisch bereik kan verhogen (bijv. voor CYP2C9-substraten) of verlagen (bijv. voor CYP2D6-substraten). Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verschijnselen van toxiciteit of het gebrek aan werkzaamheid wanneer zij oritavancine hebben ontvangen terwijl ze ook met een potentieel beïnvloede verbinding behandeld worden (patiënten dienen bijv. te worden gemonitord op bloeding wanneer zij gelijktijdig oritavancine en warfarine ontvangen) (zie rubriek 4.4). Bij 36 gezonde proefpersonen werd een onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het effect van geneesmiddelinteracties bij een enkele dosis oritavancine van 1.200 mg op de farmacokinetiek van S-warfarine na een enkelvoudige dosis. De farmacokinetiek van S-warfarine werd beoordeeld na een enkele dosis warfarine van 25 mg alleen of toegediend bij het begin van, 24 of 72 uur na een enkele dosis oritavancine van 1.200 mg. De resultaten toonden geen effect van oritavancine op de AUC en $C_{\max}$ van S-warfarine aan.

Interacties tussen geneesmiddel en laboratoriumtests (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Oritavancine bindt zich met, en voorkomt de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatie-tests. De bloedspiegels van oritavancine die worden gemeten na toediening van doses van 1.200 mg kunnen vals verhoogde resultaten veroorzaken bij bepaalde laboratoriumtests (zie Tabel 1).

Tabel 1: Coagulatie-tests die worden beïnvloed door oritavancine

Test	Duur van de interferentie
Protrombinetijd (PT)	max. 12 uur
International normalized ratio (INR)	max. 12 uur
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)	max. 120 uur
Geactiveerde stollingstijd (ACT)	max. 24 uur
Silica clotting time (SCT)	max. 18 uur
Dilute Russell's viper venom time (DRVVT)	max. 72 uur

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van oritavancine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Tenkasi te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Tenkasi noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat oritavancine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Het is niet bekend of

oritavancine/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Tenkasi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid als gevolg van oritavancine in de hoogste toegediende concentraties opgeleverd. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van oritavancine op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tenkasi heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden en dit kan van invloed zijn op het vermogen een voertuig te besturen of machines te gebruiken (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren: misselijkheid, overgevoeligheidsreacties, reacties op de infusieplek en hoofdpijn. De vaakst gerapporteerde ernstige bijwerking was cellulitis (1,1%). De vaakst gerapporteerde redenen voor het stoppen waren cellulitis (0,4%) en osteomyelitis (0,3%). Vrouwelijke patiënten hadden een hoger rapportagepercentage voor bijwerkingen dan mannelijke patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voor oritavancine uit de gepoolde klinische fase 3-studies naar ABSSSI met enkelvoudige dosis oritavancine worden per systeem/orgaanklasse in de volgende tabel vermeld.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Vaak	Cellulitis, abces (ledemaat en subcutaan)
	Soms	Osteomyelitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Vaak	Anemie
	Soms	Eosinofilie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid (zie rubriek 4.3 en 4.4) Anafylactische reactie
	Niet bekend	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Soms	Hypoglykemie, hyperurikemie
Zenuwstelselaandoeningen		
	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid

	Zelden	Tremor*
Hartaandoeningen		
	Vaak	Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Soms	Bronchospasme, piepend ademen, dyspneu*
	Zelden	Hypoxie*
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, constipatie
	Soms	Abdominale pijn*
Lever- en galaandoeningen		
	Vaak	Abnormale leverfunctietest (alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd)
	Soms	Bloedbilirubine verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Urticaria, uitslag, pruritus
	Soms	Leukocytoclastische vasculitis, angio-oedeem, erythema multiforme, flush
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Vaak	Myalgie
	Soms	Tenosynovitis
	Zelden	Rugpijn*, nekpijn*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Reacties op de infusieplek**
	Soms	Pijn op de borst, * pyrexie*
	Zelden	Ongemak op de borst*, rillingen*

*Deze reacties kunnen infusiegerelateerd zijn (zie sectie 4.4)

**Reacties op de infusieplek omvatten: flebitis op de infusieplek, erytheem op de infusieplek, extravasatie, induratie, pruritus, uitslag, perifeer oedeem

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het klinische programma van 3.017 met oritavancine behandelde patiënten was er geen incidentie van accidentele overdosering van oritavancine.

Oritavancine wordt niet uit bloed verwijderd door hemodialyseprocedures. In het geval van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, glycopeptide antibacteriële middelen, ATC-code: J01XA05

Werkingsmechanisme

Oritavancine heeft drie werkingsmechanismen: (i) remming van de transglycosyleringsstap (polymerisatie) van celwandbiosynthese door binding aan de stampeptide van peptidoglycaanprecursors; (ii) remming van de transpeptidatiestap (dwarsbinding) van celwandbiosynthese door binding aan de peptide-brugvormingssegmenten van de celwand; en (iii) verstoring van bacteriële membraanintegriteit, leidend tot depolarisatie, permeabilisatie en snelle celdood.

Resistentie

Gram-negatieve organismen zijn intrinsiek resistent tegen alle glycopeptiden, inclusief oritavancine.

Resistentie tegen oritavancine werd *in vitro* waargenomen bij vancomycine-resistente isolaten van *Staphylococcus aureus*. Er is geen bekende kruisresistentie tussen oritavancine en niet-glycopeptide antibioticaklassen.

Oritavancine vertoont verminderde werkzaamheid *in vitro* tegen bepaalde Gram-positieve organismen van de genera *Lactobacillus*, *Leuconostoc* en *Pediococcus* die intrinsiek resistent zijn tegen glycopeptiden.

Gevoeligheidstests breekpunten

Breekpunten voor minimale remmende concentratie (MIC) vastgesteld door de Europese Commissie met betrekking tot antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) zijn als volgt:

Tabel 3: Gevoelighedsinterpretatieve criteria voor oritavancine

Organismegroep	MIC breekpunten (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (groepen A, B, C, G)	0,25	0,25
<i>Streptococcus viridans</i> -groep (alleen de <i>S. anginosus</i> groep)	0,25	0,25

S=Susceptible (Gevoelig), R=Resistant (Resistent)

Farmacokinetische/Farmacodynamische (PK/PD) relatie

Van de verhouding tussen gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) en minimale remmende concentratie (MIC) van oritavancine voor het infecterende organisme is aangetoond dat het de parameter is die het best correleert met werkzaamheid.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken tegen de volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor oritavancine.

Gram-positieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (omvat *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)

Antibacteriële werkzaamheid tegen andere relevante pathogenen

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen, hoewel *in-vitro*-onderzoeken suggereren dat zij bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanismen gevoelig zouden zijn voor oritavancine:

- Bèta-hemolytische streptokokken van Groep G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tenkasi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oritavancine vertoont lineaire farmacokinetiek in een dosis tot maximaal 1.200 mg.

De gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters van oritavancine-producten (Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie) bij patiënten met ABSSSI na één dosis van 1.200 mg zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Gemiddelde ($\pm$ SD) farmacokinetische parameters na een eenmalige dosis van Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie via intraveneuze infusie gedurende 1 uur (N = 50) en Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie via intraveneuze infusie gedurende 3 uur (N = 50) bij patiënten met ABSSSI

Farmacokinetische parameter	Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (1 uur) Gemiddelde ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (3 uur) Gemiddelde ($\pm$ SD)
C _{max} (μ g/ml)	148 ($\pm$ 43,0)	112 ($\pm$ 34,5)
AUC ₀₋₇₂ (h• μ g/ml)	1460 ($\pm$ 511)	1470 ($\pm$ 582)

C_{max}, maximale plasmaconcentratie; AUC₀₋₇₂, Oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd curve (Area under the plasma concentration-time curve) van tijdstip nul tot 72 uur; SD, standaarddeviatie.

Opmerking: voor Tenkasi 400 mg hebben de gegevens betrekking op de toediening van 3 injectieflacons x 400 mg.

Distributie

Oritavancine wordt voor ongeveer 85 % gebonden aan humane plasmaproteïnen. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse, wordt het populatie-gemiddelde totale distributievolume geschat op ongeveer 87,6 l, hetgeen erop wijst dat oritavancine uitgebreid wordt gedistribueerd in de weefsels.

Blootstellingen (AUC₀₋₂₄) van oritavancine in huidblaarvocht waren 20 % van die in plasma na een enkelvoudige dosis van 800 mg bij gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Er werden geen metabolieten waargenomen in respectievelijk plasma of gal van met oritavancine behandelde honden en ratten. Bovendien hebben *in vitro* uitgevoerde levermicrosoomonderzoeken bij mensen aangegeven dat oritavancine niet wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Er is geen massabalansonderzoek bij mensen uitgevoerd. Na 2 weken verzamelen werd bij mensen minder dan 1 % tot 5 % van de dosis als de oorspronkelijk werkzame stof in respectievelijk feces en urine teruggewonnen, hetgeen erop wijst dat oritavancine langzaam onveranderd wordt uitgescheiden.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van oritavancine is 245 uur (14,9 % CV) op basis van farmacokinetische populatieanalyse van ABSSSI-patiënten die een enkelvoudige dosis van 1.200 mg ontvingen. De populatie-gemiddelde totale klaring wordt geraamd op 0,445 l/u (27,2 % CV).

Bij een farmacokinetische populatieanalyse werd een relatie tussen lengte en klaring geïdentificeerd, waar klaring toenam met toenemende lengte. Dosisaanpassing op basis van lengte is niet nodig.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van oritavancine werd onderzocht in de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met enkelvoudige dosis bij patiënten met een normale nierfunctie, CrCL ≥ 90 ml/min (n=213), een lichte nierfunctiestoornis, CrCL 60-89 ml/min (n=59), een matige nierfunctiestoornis, CrCL 30-59 ml/min (n=22) en een ernstige nierfunctiestoornis CrCL < 30 ml/min (n=3). Farmacokinetische populatieanalyse heeft aangegeven dat een nierfunctiestoornis geen klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van oritavancine. Er zijn geen specifieke onderzoeken bij dialysepatiënten uitgevoerd.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis, terwijl gegevens bij een ernstige nierfunctiestoornis te beperkt zijn om aanbevelingen te doen over de dosisaanpassing.

De hulpstof hydroxypropylbetadex wordt uitgescheiden in de urine. De klaring van hydroxypropylbetadex kan gereduceerd zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van oritavancine werd geëvalueerd in een onderzoek met patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, n=20) en vergeleken met gezonde proefpersonen (n=20) geselecteerd op geslacht, leeftijd en gewicht. Er waren geen relevante veranderingen in farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met matige leverfunctiestoornis.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is niet bestudeerd.

Effecten van leeftijd, gewicht, geslacht en ras

Farmacokinetische populatieanalyse uit de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met een enkelvoudige dosis bij patiënten gaven aan dat geslacht, leeftijd, gewicht of ras geen klinisch relevant effect op de blootstelling van oritavancine had. Doseringsaanpassing is niet nodig bij deze subpopulaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De primaire bijwerking van toediening van oritavancine aan ratten en honden was een dosisgerelateerde accumulatie van eosinofiele granulocyten in weefselmacrofagen inclusief hepatocyten, renale corticale epitheelcellen, adrenale cellen en macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem. De eosinofiele granulocyten verschenen niet na toediening van enkelvoudige doses en hadden *in vitro* geen significante invloed op aangeboren macrofaagfunctie op intracellulaire niveaus die wordt verwacht van een enkelvoudige dosis van 1.200 mg.

Matige, dosisgerelateerde verhogingen in leverenzymen (alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase) werden waargenomen bij ratten en honden en bleken reversibel na beëindiging van de behandeling. Veranderingen in de biochemie in verband met de nierfunctie inclusief dalingen in relatieve dichtheid van urine en pH en lichte stijgingen in bloedureumstikstof en sporadische verhogingen in creatinine, waren aanwezig bij zowel ratten als honden na een twee weken durende behandeling. Ook werd reversibele minimale tubulaire vacuolaire degeneratie waargenomen in de nieren van ratten, als gevolg van een bekend effect van hydroxypropylbetadex in de formulering. Extramedullaire hematopoëse in de milt werd waargenomen bij ratten. Deze histopathologische bevinding correleerde met een vergroting en een verhoging in het gewicht van de milt. De blootstelling bij ratten op het geen waargenomen bijwerkingenniveau (NOAEL) was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Histamine-achtige infusiereacties onmiddellijk volgend op of kort na dosering met oritavancine traden bij zowel ratten als honden op. Deze reacties werden in verband gebracht met mortaliteit in lagere doses bij mannelijke ratten dan bij de vrouwelijke ratten in onderzoeken met enkelvoudige doses. Dezelfde geslachtsgerelateerde verschillen werden echter niet waargenomen bij andere diersoorten. Onderzoeken bij neonatale ratten en honden gedurende 30 dagen vertoonden dezelfde weefseffecten als de effecten die werden waargenomen bij volgroeide dieren inclusief gevoeligheid voor de oritavancine-gemedieerde histamine-achtige infusiereacties. Mortaliteit werd waargenomen bij neonatale ratten op iets lagere doseringsniveaus dan bij volwassenen.

Een standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde tests op het genotoxische potentieel bracht geen klinisch relevante bevindingen aan het licht. Er zijn geen levenslange onderzoeken bij dieren uitgevoerd voor het evalueren van het carcinogene potentieel van oritavancine.

Bij intraveneuze toediening in doses tot maximaal 30 mg/kg, had oritavancine geen invloed op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie van mannelijke en vrouwelijke ratten. Onderzoeken bij drachtige ratten en konijnen geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er was geen aanwijzing van transplacentaire transfer van oritavancine bij drachtige ratten. De blootstelling bij ratten op het NOAEL was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Na een enkelvoudige intraveneuze infusie bij zogende ratten werd radioactief-gelabeld [¹⁴C]oritavancine in de melk uitgescheiden en geabsorbeerd door bij de moeder drinkende jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex

Mannitol

Fosforzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geneesmiddelen die zijn geformuleerd op een basische of neutrale pH incompatibel zijn met oritavancine (zie rubriek 6.6).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplossingen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk verder te worden verdund in een infusiezak met een glucose-oplossing 50 mg/ml (5%) of natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor intraveneuze infusie.

Na verdunning

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 4 uur bij 25 °C en 12 uur bij 2 °C - 8 °C na verdunning in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing of natriumchloride-oplossing 0,9% voor intraveneuze infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons voor eenmalig gebruik van 50 ml, Type 1, met rubberen stoppen en aluminium flip-off dop.

1 individuele injectieflacon verpakt in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Tenkasi dient volgens aseptische technieken te worden bereid.

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosisterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen instructies voor elk geneesmiddel.

Een injectieflacon Tenkasi 1.200 mg dient gereconstitueerd en verdund te worden om een enkelvoudige IV-dosis van 1.200 mg te bereiden. Het poeder moet met steriel water voor injecties worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing of natriumchloride 0,9% voor intraveneuze infusie. Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot roze oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes.

Reconstitutie:

- 40 ml steriel water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van de injectieflacon om een oplossing van 30 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat steriel WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.

- De injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

Verdunning: Een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (D5W) of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor intraveneuze infusie te worden gebruikt voor verdunning.

Verdunning:

- Zuig 40 ml op uit een intraveneuze infusiezak van 250 ml D5W of 0,9% natriumchloride en voer dit af.
- Neem 40 ml uit de gereconstitueerde injectieflacon en voeg het toe aan de D5W of 0,9% natriumchloride intraveneuze infusiezak om het volume van de zak op 250 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 4,8 mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infusiezakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor de relevante informatie over het andere geneesmiddel met oritavancine, wordt verwezen naar Tenkasi 400 mg.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/03/2015
Datum van laatste verlenging: 13/01/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel zijn uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c(7) van Richtlijn 2001/83/EG en elke opvolgende updates gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk management plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
oritavancine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat oritavancine difosfaat equivalent aan 400 mg oritavancine
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing voor infusie 1,2 mg oritavancine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol
Fosforzuur (voor pH-aanpassing)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat
oritavancine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

400 mg oritavancine (als difosfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol
Fosforzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
oritavancine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat oritavancine difosfaat equivalent aan 1.200 mg oritavancine
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing voor infusie 4,8 mg oritavancine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Fosforzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/002

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat
oritavancine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1.200 mg oritavancine (als difosfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Fosforzuur
Natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/989/002

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tenkasi 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie oritavancine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tenkasi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tenkasi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tenkasi is een antibioticum dat de werkzame stof oritavancine bevat. Oritavancine is een type antibioticum (een lipoglycopeptide antibioticum) dat bepaalde bacteriën kan doden of de groei van bepaalde bacteriën kan stoppen.

Tenkasi wordt gebruikt voor het behandelen van infecties van de huid en onderliggende weefsels. Het is bestemd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 3 maanden en ouder.

Tenkasi kan alleen worden gebruikt voor het behandelen van infecties die worden veroorzaakt door bacteriën die Gram-positieve bacteriën worden genoemd. Bij gemengde infecties waarvan wordt vermoed dat er andere types bacteriën bij betrokken zijn, zal uw arts u naast Tenkasi ook andere geschikte antibiotica geven.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U zult naar verwachting binnen 5 dagen (120 uur) na de Tenkasi-dosis mogelijk een bloedverdunner (ongefractioneerde heparinenatrium) toegediend krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als u:

- ooit een allergische reactie op een ander glycopeptide antibioticum (zoals vancomycine en telavancine) heeft gehad
- ernstige diarree heeft gehad tijdens of na behandeling met antibiotica in het verleden
- een botinfectie heeft of vermoedelijk een botinfectie heeft die door bacteriën wordt veroorzaakt (osteomyelitis). Uw arts zal u indien nodig behandelen
- een pijnlijke opeenhoping van pus onder de huid (abces) heeft of vermoedelijk heeft. Uw arts zal u behandelen zoals nodig.

Intraveneuze infusies met Tenkasi kunnen roodheid van het bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag veroorzaken. Infusiegerelateerde reacties zoals pijn op de borst, ongemak in de borst, rillingen, beven, rugpijn, nekpijn, kortademigheid, buikpijn, koorts en hoofdpijn, vermoeidheid en slaperigheid wat tekenen kunnen zijn van een tekort aan zuurstof, zijn ook geobserveerd. Als u last krijgt van zulke reacties, kan uw arts beslissen om de infusie te stoppen of te vertragen.

Tenkasi kan laboratoriumtests waarbij wordt gemeten hoe goed uw bloed stolt verstoren en kan een foutieve aflezing veroorzaken.

Hoewel antibiotica, inclusief Tenkasi, bepaalde bacteriën bestrijden, zijn zij mogelijk niet werkzaam tegen andere bacteriën of schimmels, die daarom kunnen blijven groeien. Dit wordt overmatige groei genoemd. Om te voorkomen dat dit gebeurt zal uw arts u controleren en u indien nodig behandelen.

Nadat u Tenkasi toegediend heeft gekregen kunt u op een andere plaats op uw huid een nieuwe infectie krijgen. In het geval dat dit gebeurt dient uw arts u te controleren en u indien nodig te behandelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tenkasi dient niet gebruikt te worden bij kinderen onder de leeftijd van 3 maanden. Het gebruik van Tenkasi is nog niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tenkasi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Indien u een bloedverdunner, die ongefractioneerde heparine wordt genoemd, moet krijgen en u in de voorgaande 5 dagen (120 uur) Tenkasi toegediend heeft gekregen, moet u dit aan uw arts vertellen.

Het is vooral belangrijk dat u uw arts vertelt of u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolling voorkomen (orale anticoagulantia, bijv. coumarine anticoagulantia). Tenkasi kan een invloed hebben op bloedonderzoek door een laboratorium of een zelftest, waarin gemeten wordt hoe goed uw bloed stolt (INR) en kan tot foutieve resultaten leiden tot 12 uur na de infusie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet tijdens zwangerschap toegediend krijgen, tenzij wordt aangenomen dat het voordeel groter is dan het risico voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tenkasi veroorzaakt duizeligheid, wat uw rijvaardigheid of vermogen machines te gebruiken kan beïnvloeden.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Tenkasi is beschikbaar als Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg. De twee producten verschillen in hoeveelheid oritavancine per injectieflacon, duur van infusie en bereidingsinstructies voor de toediening.

Uw arts of verpleegkundige zal u voorzichtig Tenkasi 400 mg toedienen door middel van een infusie (druppelinfuus) in een ader.

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis één enkelvoudige infusie van 1.200 mg (overeenkomend met drie injectieflacons van 400 mg) die gedurende 3 uur in een ader wordt toegediend.

Bij kinderen vanaf 3 maanden wordt de aanbevolen dosis van Tenkasi berekend op basis van het gewicht en de leeftijd: één enkele infusie van 15 mg per kg lichaamsgewicht, toegediend in een ader gedurende 3 uur (maximaal 1 200 mg). Zie rubriek 6 voor meer informatie.

Als u meer Tenkasi heeft gekregen dan u zou mogen

Uw arts zal beslissen hoe hij u zal behandelen, inclusief het stoppen met de behandeling en het monitoren op verschijnselen van nadelige gevolgen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een reactie op de infusie ondervindt, inclusief elk van de volgende symptomen:

- Roodheid van gezicht en bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag;
- Piepend ademhalen;
- Kortademigheid;
- Zwelling rond de keel of onder de huid die zich gedurende een korte tijd ontwikkelt;
- Rillen of beven;
- Snelle of zwakke pols;
- Pijn of een drukkend gevoel op de borst;
- Verlagend van de bloeddruk (waardoor u zich licht in het hoofd of duizelig kan voelen).

Reacties zoals deze kunnen levensbedreigend zijn.

Andere bijwerkingen die optreden met volgende frequenties:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Minder rode bloedcellen of minder hemoglobine dan normaal;
- Duizelig voelen;
- Hoofdpijn;
- Misselijk zijn (misselijkheid) of overgeven (braken);
- Diarree;
- Constipatie;
- Pijn of irritatie op de plek waar de injectie werd gegeven;
- Jeuk, huiduitslag;
- Spierpijn;
- Er worden meer enzymen geproduceerd door uw lever (zoals aangetoond in bloedonderzoeken);
- Hartkloppingen of snelle hartslag;
- Infectie die erger wordt of nieuwe infectie op een andere plaats op uw huid;
- Gezwollen, rode plek op of onder de huid die warm en gevoelig is;
- Ophoping van pus onder de huid.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoger aantal eosinofielen, een soort witte bloedcel, dan normaal (eosinofilie);
- Lage bloedsuikerspiegel;
- Hoge urinezuurspiegels in het bloed;
- Verhoogde bloedbilirubinespiegels;
- Ernstige uitslag;
- Rood aanlopen (blozen);
- Ontsteking rond een pees (bekend als tenosynovitis);

- Botinfectie veroorzaakt door bacteriën (bekend als osteomyelitis);
- Verlaagd aantal bloedplaatjes tot onder de normale onderlimiet (bekend als trombocytopenie);
- Buikpijn;
- Pijn op de borst;
- Koorts;
- Kortademigheid.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid wat tekenen kunnen zijn van een tekort aan zuurstof in de lichaamssweefsels (hypoxie);
- Rugpijn;
- Nekpijn;
- Rillingen;
- Beven.

Bijkomende bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen. De bijwerkingen die alleen bij kinderen en jongeren worden gezien zijn: prikkelbaarheid, veranderingen op het hartfilmpje (voorbijgaand, asymptomatisch en niet geassocieerd met andere veranderingen op het hartfilmpje), darminfectie (*Clostridioides difficile*-colitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

De verdunde oplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaliter zijn deze niet langer dan 12 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2 °C tot 8 °C voor Tenkasi verdund in een glucose 5% intraveneuze infuuszak.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is oritavancine. Elke injectieflacon bevat oritavancine difosfaat overeenkomend met 400 mg oritavancine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn mannitol en fosforzuur (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Tenkasi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Tenkasi is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
- Tenkasi is een wit tot gebroken wit poeder, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon van 50 ml.
- Tenkasi is verkrijgbaar in dozen die 3 injectieflacons bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Österreich

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tenkasi is, uitsluitend na reconstitutie en verdunning bedoeld voor intraveneuze (IV) toediening. Tenkasi dient volgens aseptische technieken te worden bereid.

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosisterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen instructies voor elk geneesmiddel.

Drie injectieflacons Tenkasi 400 mg dienen gereconstitueerd en verdund te worden om een enkelvoudige IV-dosis van 1.200 mg te bereiden. Het poeder moet met water voor injecties worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes. Voor het bereiden van Tenkasi dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

Volwassenen

Er dienen drie Tenkasi 400 mg injectieflacons te worden gereconstitueerd en verdund voor bereiding van een enkelvoudige eenmalige i.v.-dosis van 1.200 mg.

Reconstitutie: Aseptische techniek dient te worden gebruikt voor de reconstitutie van drie injectieflacons met Tenkasi 400 mg.

- 40 ml steriel water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat steriel WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.
- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het Tenkasi-poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk verder te worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

Verdunning: Er zijn drie gereconstitueerde injectieflacons nodig voor verdunning voor toediening van een enkelvoudige IV-infusie van 1.200 mg. Er dient alleen een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie (D5W) te worden gebruikt voor verdunning.

Voor het verdunnen:

- Zuig 120 ml op uit een D5W-infusiezak van 1.000 ml en voer dit af.
- Neem 40 ml uit elk van de drie gereconstitueerde injectieflacons en voeg het toe aan de D5W-infusiezak om het volume van de zak op 1.000 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 1,2 mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infusiezakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

Gebruik bij pediatrische patiënten (vanaf 3 maanden tot < 18 jaar)

Bereken de dosis van oritavancine die nodig is, gebaseerd op het gewicht van de patiënt (een enkelvoudige infusie van 15 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 3 uur).

Bepaal het aantal flacons van oritavancine dat nodig is voor de patiënt (elke flacon bevat 400 mg).

Reconstitutie:

- 40 ml water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessieve schuimvorming te vermijden is het raadzaam WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons toe te voegen.

- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimvorming te vermijden en te verzekeren dat al het poeder volledig in oplossing wordt gereconstitueerd.

Verdunning: Enkel glucose 5% intraveneuze zakken (D5W) dienen gebruikt te worden voor verdunning. Natriumchlorideoplossing dient niet gebruikt te worden voor verdunning.

Verdunnen:

Trek het benodigde volume oritavancine op met een steriele injectiespuit en voeg dit toe aan de i.v.-zak met steriel D5W (zie tabel 1 voor een relevant voorbeeld). De grootte van de i.v.-zak wordt gebaseerd op het totale toe te dienen volume. Voor kleine volumes kan een injectiepomp worden gebruikt.

Tabel 1: 15 mg/kg oritavancine: 3 uur infusie (concentratie van 1,2 mg/ml)

Gewicht van de patiënt (kg)	Berekende dosis oritavancine (mg)	Totaal infusie-volume (ml)	Volume gereconstitueerd oritavancine (ml)	Volume aan D5W toe te voegen aan i.v.-zak (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

Berekeningen

- 1) Gebruik het actuele gewicht van de patiënt – ROND AF NAAR HET DICHTSTE GEHELE GETAL
- 2) Dosis: Gewicht (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maximale dosis 1200 mg)
- 3) Totaal infusie volume: dosis (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Volume aan gereconstitueerd oritavancine: dosis (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volume aan D5W om toe te voegen aan de i.v.-zak: Totaal infusie volume (C) – Volume gereconstitueerd oritavancine (D) = _____ ml

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 12 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2 °C - 8 °C voor Tenkasi verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tenkasi 1.200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie oritavancine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tenkasi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tenkasi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tenkasi is een antibioticum dat de werkzame stof oritavancine bevat. Oritavancine is een type antibioticum (een lipoglycopeptide antibioticum) dat bepaalde bacteriën kan doden of de groei van bepaalde bacteriën kan stoppen.

Tenkasi wordt gebruikt voor het behandelen van infecties van de huid en onderliggende weefsels. Het is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

Tenkasi kan alleen worden gebruikt voor het behandelen van infecties die worden veroorzaakt door bacteriën die Gram-positieve bacteriën worden genoemd. Bij gemengde infecties waarvan wordt vermoed dat er andere types bacteriën bij betrokken zijn, zal uw arts u naast Tenkasi ook andere geschikte antibiotica geven.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U zult naar verwachting binnen 5 dagen (120 uur) na de Tenkasi-dosis mogelijk een bloedverdunner (ongefractioneerde heparinenatrium) toegediend krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als u:

- ooit een allergische reactie op een ander glycopeptide antibioticum (zoals vancomycine en telavancine) heeft gehad
- ernstige diarree heeft gehad tijdens of na behandeling met antibiotica in het verleden
- een botinfectie heeft of vermoedelijk een botinfectie heeft die door bacteriën wordt veroorzaakt (osteomyelitis). Uw arts zal u indien nodig behandelen
- een pijnlijke opeenhoping van pus onder de huid (absces) heeft of vermoedelijk heeft. Uw arts zal u behandelen zoals nodig.

Intraveneuze infusies met Tenkasi kunnen roodheid van het bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag veroorzaken. Infusiegerelateerde reacties zoals pijn op de borst, ongemak in de borst, rillingen, beven, rugpijn, nekpijn, kortademigheid, buikpijn, koorts en hoofdpijn, vermoeidheid en slaperigheid wat tekenen kunnen zijn van een tekort aan zuurstof, zijn ook geobserveerd. Als u last krijgt van zulke reacties, kan uw arts beslissen om de infusie te stoppen of te vertragen.

Tenkasi kan laboratoriumtests waarbij wordt gemeten hoe goed uw bloed stolt verstoren en kan een foutieve aflezing veroorzaken.

Hoewel antibiotica, inclusief Tenkasi, bepaalde bacteriën bestrijden, zijn zij mogelijk niet werkzaam tegen andere bacteriën of schimmels, die daarom kunnen blijven groeien. Dit wordt overmatige groei genoemd. Om te voorkomen dat dit gebeurt zal uw arts u controleren en u indien nodig behandelen.

Nadat u Tenkasi toegediend heeft gekregen kunt u op een andere plaats op uw huid een nieuwe infectie krijgen. In het geval dat dit gebeurt dient uw arts u te controleren en u indien nodig te behandelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tenkasi dient niet gebruikt te worden bij kinderen of jongeren onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tenkasi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Indien u een bloedverdunner, die ongefractioneerde heparine wordt genoemd, moet krijgen en u in de voorgaande 5 dagen (120 uur) Tenkasi toegediend heeft gekregen, moet u dit aan uw arts vertellen.

Het is vooral belangrijk dat u uw arts vertelt of u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolling voorkomen (orale anticoagulantia, bijv. coumarine anticoagulantia). Tenkasi kan een invloed hebben op bloedonderzoek door een laboratorium of een zelftest, waarin gemeten wordt hoe goed uw bloed stolt (INR) en kan tot foutieve resultaten leiden tot 12 uur na de infusie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet tijdens zwangerschap toegediend krijgen, tenzij wordt aangenomen dat het voordeel groter is dan het risico voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tenkasi veroorzaakt duizeligheid, wat uw rijvaardigheid of vermogen machines te gebruiken kan beïnvloeden.

Tenkasi bevat cyclodextrine

Dit middel bevat 2.400 mg hydroxypropylbetadex per injectieflacon, overeenkomend met 9,6 mg/ml.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Tenkasi is beschikbaar als Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg. De twee producten verschillen in hoeveelheid oritavancine per injectieflacon, duur van infusie en bereidingsinstructies voor de toediening.

Uw arts of verpleegkundige zal u voorzichtig Tenkasi 1200 mg toedienen door middel van een infusie (druppelinfuus) in een ader.

De aanbevolen dosis voor Tenkasi is één enkelvoudige infusie van 1.200 mg die gedurende 1 uur in een ader wordt toegediend.

Als u meer Tenkasi heeft gekregen dan u zou mogen

Uw arts zal beslissen hoe hij u zal behandelen, inclusief het stoppen met de behandeling en het monitoren op verschijnselen van nadelige gevolgen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een reactie op de infusie ondervindt, inclusief elk van de volgende symptomen:

- Roodheid van gezicht en bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag;
- Piepend ademhalen;
- Kortademigheid;
- Zwelling rond de keel of onder de huid die zich gedurende een korte tijd ontwikkelt;
- Rillen of beven;
- Snelle of zwakke pols;
- Pijn of een drukkend gevoel op de borst;
- Verlaging van de bloeddruk (waardoor u zich licht in het hoofd of duizelig kan voelen).

Reacties zoals deze kunnen levensbedreigend zijn.

Andere bijwerkingen die optreden met volgende frequenties:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Minder rode bloedcellen of minder hemoglobine dan normaal;
- Duizelig voelen;
- Hoofdpijn;
- Misselijk zijn (misselijkheid) of overgeven (braken);
- Diarree;
- Constipatie;
- Pijn of irritatie op de plek waar de injectie werd gegeven;
- Jeuk, huiduitslag;
- Spierpijn;
- Er worden meer enzymen geproduceerd door uw lever (zoals aangetoond in bloedonderzoeken);
- Hartkloppingen of snelle hartslag;
- Infectie die erger wordt of nieuwe infectie op een andere plaats op uw huid;
- Gezwollen, rode plek op of onder de huid die warm en gevoelig is;
- Ophoping van pus onder de huid.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoger aantal eosinofielen, een soort witte bloedcel, dan normaal (eosinofilie);
- Lage bloedsuikerspiegel;
- Hoge urinezuurspiegels in het bloed;
- Verhoogde bloedbilirubinespiegels;
- Ernstige uitslag;
- Rood aanlopen (blozen);
- Ontsteking rond een pees (bekend als tenosynovitis);
- Botinfectie veroorzaakt door bacteriën (bekend als osteomyelitis);
- Verlaagd aantal bloedplaatjes tot onder de normale onderlimiet (bekend als trombocytopenie);
- Buikpijn;
- Pijn op de borst;

- Koorts;
- Kortademigheid.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid wat tekenen kunnen zijn van een tekort aan zuurstof in de lichaamssweefsels (hypoxie);
- Rugpijn
- Nekpijn
- Rillingen
- Beven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De verdunde oplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaliter zijn deze niet langer dan 12 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2 °C tot 8 °C voor Tenkasi verdund in een glucose 5% of natriumchloride 0,9% intraveneuze infuuszak.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is oritavancine. De injectieflacon bevat oritavancine difosfaat overeenkomend met 1200 mg oritavancine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn hydroxypropylbetadex (zie rubriek 2 “Tenkasi bevat cyclodextrine”), mannitol, fosforzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Tenkasi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Tenkasi is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
- Tenkasi is een wit tot gebroken wit tot roze poeder, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon van 50 ml.
- Tenkasi is verkrijgbaar in dozen die 1 injectieflacon bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Portugal

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tenkasi is, uitsluitend na reconstitutie en verdunning bedoeld voor intraveneuze (IV) toediening.
Tenkasi dient volgens aseptische technieken te worden bereid.

Er zijn twee geneesmiddelen met oritavancine (Tenkasi 400 mg en Tenkasi 1.200 mg) die:

- geleverd worden in verschillende dosissterktes van oritavancine;
- een verschillende aanbevolen duur van infusie hebben;
- verschillende bereidingsinstructies hebben, waaronder verschillen in reconstitutie, verdunning en compatibele verdunningsmiddelen.

Volg zorgvuldig de aanbevolen instructies voor elk geneesmiddel.

Een injectieflacon Tenkasi 1.200 mg dient gereconstitueerd en verdund te worden om een
enkelvoudige IV-dosis van 1.200 mg te bereiden. Het poeder moet met steriel water voor injecties
worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden
verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor

intraveneuze infusie. Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot roze oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes. Voor het bereiden van Tenkasi dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

Reconstitutie:

- 40 ml water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van de injectieflacon om een oplossing van 30 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat steriel WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.
- De injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het Tenkasi-poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

Verdunning: Een intraveneuze infuuszak met een 5% glucose-oplossing (D5W) of natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) dient gebruikt te worden voor verdunning.

Verdunnen:

- Zuig 40 ml op uit een intraveneuze infuuszak van 250 ml D5W of 0,9% natriumchloride en voer dit af.
- Neem 40 ml uit de gereconstitueerde injectieflacon en voeg het toe aan de D5W of 0,9% natriumchloride intraveneuze infuuszak om het volume van de zak op 250 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 4,8 mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infuuszakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 4 uur bij 25 °C en 12 uur bij 2 °C - 8 °C voor Tenkasi verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing of 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie.