ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tenkasi 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém difosfato de oritavancina equivalente a 400 mg de oritavancina.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 10 mg de oritavancina.

Após diluição, 1 ml da solução para perfusão contém 1,2 mg de oritavancina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tenkasi é indicado para o tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 meses (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais para a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
1200 mg administrados numa dose única por perfusão intravenosa durante 3 horas.

Doentes pediátricos de 3 meses a < 18 anos
15 mg/kg administrados em dose única por perfusão intravenosa durante 3 horas (máximo 1200 mg).

Consulte a tabela 1 para obter exemplos relevantes e a secção 6.6 para obter mais detalhes.

Tabela 1: 15 mg/kg Dose por peso corporal de Oritavancina: Perfusão de 3 horas (Concentração de 1,2 mg/ml)

Peso do doente (kg)	**Dose de Oritavancina calculada (mg)**	**Volume total de perfusão (ml)**	**Volume de Oritavancina resconstituida (ml)**	**Volume de D5W a adicionar ao saco de perfusão (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

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.. Estão disponíveis dados muito limitados em doentes com compromisso renal grave. O compromisso renal não teve efeito clinicamente relevante na exposição à oritavancina (ver secção 5.2), no entanto, deve ter-se precaução ao prescrever oritavancina a doentes com compromisso renal grave. A oritavancina não é removida do sangue por procedimentos de hemodiálise.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). A farmacocinética da oritavancina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), no entanto, com base em parâmetros farmacocinéticos, não se espera que um comprometimento hepático grave tenha impacto na exposição à oritavancina. Deste modo, não é necessário ajuste da dose, mesmo que se deva ter cuidado ao prescrever oritavancina a a doentes com compromiso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

População pediátrica
A segurança e eficácia de oritavancina em crianças doentes pediátricos com idade (3 meses) não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração
Via intravenosa.

Existem dois medicamentos contendo oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1200 mg) que:
• São fornecidos em diferentes dosagens de oritavancina.
• Têm diferentes durações de perfusão recomendadas.
• Têm diferentes instruções de preparação, incluindo diferenças na reconstituição, diluição e diluentes compatíveis.

Siga cuidadosamente a posologia recomendada (ver secção 4.2) e as instruções de reconstituição e diluição de Tenkasi 400 mg antes da administração (ver secção 6.6).

Cada um dos três frascos para injetáveis de 400 mg deve primeiro ser reconstituído com 40 ml de água para preparações injetáveis estéril. As soluções reconstituídas devem ser retiradas e adicionadas a um saco intravenoso de 1000 ml de glucose a 5% (D5W) para uma perfusão intravenosa durante 3 horas (ver secção 6.6).

Para a diluição apenas deve ser utilizado a D5W. A solução de cloreto de sódio não deve ser utilizada para a diluição (ver secção 6.2)

Consulte Tenkasi 1200 mg para obter informações relevantes sobre o outro medicamento contendo oritavancina.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização de heparina sódica não fracionada intravenosa é contraindicada durante 120 horas (5 dias) após a administração de oritavancina porque os resultados do teste do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) podem permanecer falsamente elevados até 120 horas após a administração de oritavancina (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático em associação com a utilização de orivantacina. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade aguda durante a perfusão de oritavancina, esta deve ser descontinuada imediatamente e devem ser instituídos os cuidados de suporte apropriados.

Não existem dados disponíveis sobre reatividade cruzada entre a oritavancina e outros glicopéptidos, incluindo a vancomicina. Antes de utilizar a oritavancina, é importante inquirir cuidadosamente sobre reações anteriores de hipersensibilidade a glicopéptidos (p. ex., vancomicina, telavancina). Devido à possibilidade de hipersensibilidade cruzada, a monitorização cuidadosa de doentes com quaisquer antecedentes de hipersensibilidade a glicopéptidos deve ser efetuada durante e após a perfusão.

Reações relacionadas com a perfusão

A oritavancina é administrada por perfusão intravenosa durante 3 horas, para minimizar o risco de reações relacionadas com a perfusão. As perfusões intravenosas de oritavancina podem causar reações tal como rubor na parte superior do corpo, urticária, prurido e/ou erupções cutâneas. Foram observadas reações associadas à perfusão caracterizadas por dor no peito, desconforto no peito, calafrios, tremor, dor nas costas, dor no pescoço, dispneia, hipóxia, dor abdominal e febre, com a utilização de oritavancina, incluindo após a administração de mais de uma dose de oritavancina durante um único curso de terapia. Se ocorrerem reações, a interrupção ou diminuição da velocidade da perfusão pode resultar na cessação destes sintomas (ver secção 4.8).

Necessidade de agentes antibacterianos adicionais

A oritavancina é ativa apenas contra bactérias gram-positivas (ver secção 5.1). Em infeções mistas nas quais se suspeita da presença de bactérias gram-negativas e/ou de certos tipos de bactérias anaeróbias, a oritavancina deve ser coadministrada com um ou mais agentes antibacterianos apropriados.

Utilização concomitante de varfarina

Demonstrou-se que a oritavancina prolonga artificialmente o tempo de protrombina (TP) e a razão normalizada internacional (INR) até 12 horas, o que faz com que a monitorização do efeito de anticoagulação da varfarina não seja fiável até 12 horas após uma dose de oritavancina.

Interferência com o doseamento em testes de coagulação

Demonstrou-se que a oritavancina interfere com certos testes de coagulação laboratoriais (ver secções 4.3 e 4.5). As concentrações de oritavancina encontradas no sangue dos doentes, após a administração de uma dose única, demonstraram que a oritavancina prolonga artificialmente:

- o aPTT até 120 horas,
- o TP e a INR até 12 horas,
- o tempo de coagulação ativada (ACT) até 24 horas,
- o tempo de coagulação com sílica (SCT) até 18 horas, e
- o teste de veneno de víbora de Russell diluído (DRVVT) até 72 horas.

Estes efeitos resultam do facto de a oritavancina se ligar e prevenir a ação dos reagentes fosfolipídicos, os quais ativam a coagulação em testes de coagulação laboratoriais frequentemente utilizados. No caso de doentes que requerem monitorização do aPTT no período de 120 horas após a administração de oritavancina, poderá considerar-se um teste de coagulação não dependente de fosfolípidos, como o método de doseamento do Fator Xa (cromogénico), ou um anticoagulante alternativo que não exija a monitorização do aPTT.

O teste do fator Xa cromogénico, o teste de tempo de trombina (TT) e os testes, utilizados para o diagnóstico da trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) não são afetados pela oritavancina. *In vivo,* uma dose de 46,6 ug/ml de oritavancina não afetou um teste da resistência à proteína C ativada (RPCa), sugerindo que há uma reduzida probabilidade de a oritavancina interferir neste teste. Contudo, o RPCa é um teste baseado em fosfolípidos e não pode ser excluída a hipótese de concentrações mais elevadas de oritavancina, que podem ocorrer durante a utilização clínica, poderem interferir neste teste.

Não foi observado qualquer efeito da oritavancina no sistema de coagulação *in vivo,* nos estudos clínicos e não clínicos.

Diarreia associada ao *Clostridioides difficile*

Foram notificadas colite associada a antibacterianos e colite pseudomembranosa com a oritavancina, e a sua gravidade pode variar desde diarreia ligeira a diarreia com risco de vida. Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia subsequente à administração de oritavancina (ver secção 4.8). Nestas circunstâncias, deve considerar-se a utilização de medidas de suporte juntamente com a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile*.

Superinfeção

A utilização de medicamentos antibacterianos pode aumentar o risco de crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfeção devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Osteomielite

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de ABSSSI foram notificados mais casos de osteomielite no braço tratado com oritavancina do que no braço tratado com vancomicina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de osteomielite após a administração de oritavancina. No caso de suspeita ou de diagnóstico de osteomielite, deve ser instituída uma terapêutica antibacteriana alternativa apropriada.

Abcesso

Nos ensaios clínicos de Fase 3, foi notificado um número ligeiramente maior de novos casos de abcessos emergentes no braço tratado com oritavancina do que no braço tratado com vancomicina (respetivamente, 4,6% *vs.* 3,4%) (ver secção 4.8). Caso ocorram novos casos de abcessos emergentes, devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Limitações dos dados clínicos

Nos dois ensaios principais de ABSSSI, os tipos de infeções tratadas limitaram-se apenas a celulite, abcessos e infeção de feridas. Não foram estudados outros tipos de infeções. Em estudos clínicos existe uma experiência limitada com doentes com bacteriemia, doença vascular periférica, ou neutropenia, com doentes imunocomprometidos, com doentes com mais de 65 anos de idade, em doentes com compromisso renal grave e com infeções causadas por *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias metabolizadas pelo citocromo P450

Realizou-se um estudo de avaliação de interações medicamentosas em voluntários saudáveis (n=16) para avaliar a administração concomitante de uma dose única de 1200 mg de oritavancina com substratos sonda para várias enzimas do CYP450. Verificou-se que a oritavancina é um inibidor fraco, não específico (CYP2C9 e CYP2C19) ou um indutor fraco (CYP3A4 e CYP2D6) de várias isoformas CYP.

Devem tomar-se precauções quando se administra oritavancina concomitantemente com medicamentos com uma janela terapêutica estreita que são predominantemente metabolizados por uma das enzimas do CYP450 afetadas (p. ex., varfarina), dado que a coadministração pode aumentar (p. ex., no caso de substratos da CYP2C9) ou diminuir (p. ex., no caso de substratos da CYP2D6) as concentrações do medicamento com um intervalo terapêutico estreito. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados quanto a sinais de toxicidade ou de falta de eficácia se lhes tiver sido administrada oritavancina durante o tratamento com um composto potencialmente afetado (p. ex., os doentes devem ser monitorizados para deteção de hemorragias, se estiverem a receber concomitantemente oritavancina e varfarina) (ver secção 4.4). Foi realizado um estudo em 36 sujeitos saudáveis para avaliar o efeito das interações medicamentosas de uma única dose de 1200 mg de oritavancina relativamente à farmacocinética da varfarina S após a administração de uma única dose. A farmacocinética da varfarina S foi avaliada após uma única dose de varfarina de 25 mg administrada isoladamente ou no início, a 24 ou a 72 horas após a administração de uma dose única de 1200 mg de oritavancina. Os resultados não revelaram qualquer efeito da oritavancina na AUC e C_{max} da varfarina S.

Interações entre testes laboratoriais e o medicamento (ver secções 4.3 e 4.4)

A oritavancina liga-se e previne a ação dos reagentes fosfolipídicos, os quais ativam a coagulação em testes de coagulação laboratoriais frequentemente utilizados. As concentrações de oritavancina, obtidas no sangue após a administração de doses de 1200 mg, podem produzir resultados falsamente elevados em certos testes laboratoriais (ver Tabela 1).

Tabela 2: Testes de coagulação afetados pela oritavancina

Teste	**Duração da interferência**
Tempo de protrombina (TP)	Até 12 horas
Ração normalizada internacional (INR)	Até 12 horas
Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)	Até 120 horas
Tempo de coagulação ativada (ACT)	Até 24 horas
Tempo de coagulação com sílica (SCT)	Até 18 horas
Tempo do veneno de víbora de Russell diluído (DRVVT)	Até 72 horas

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de oritavancina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente (menos de 300 resultados de gravidez) . Os estudos em animais não indicam efeitos

nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Tenkasi durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com oritavancina.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de oritavancina no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Desconhece-se se a oritavancina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Tenkasi tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram evidência de alteração da fertilidade causada pela oritavancina nas concentrações mais elevadas administradas No entanto, não existem dados sobre os efeitos da oritavancina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tenkasi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas e estas podem ter um efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência (≥5%) foram: náuseas, reações de hipersensibilidade, reações no local de perfusão e cefaleias. A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a celulite (1,1%). As razões notificadas com mais frequência para a descontinuação foram celulite (0,4%) e osteomielite (0,3%). Os doentes do sexo feminino apresentaram uma taxa de notificação de reações adversas mais elevada do que os doentes do sexo masculino.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas causadas pela oritavancina obtidas nos ensaios clínicos agrupados de Fase 3 de ABSSSI com oritavancina em dose única são indicadas por classes de sistemas de órgãos na tabela seguinte.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Frequentes	Celulite, abcesso (no membro e subcutâneo)

	Pouco frequentes	Osteomielite
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Frequentes	Anemia
	Pouco frequentes	Eosinofilia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário		
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade (ver secções 4.3 e 4.4), Reação anafilática
	Desconhecido	Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Pouco frequentes	Hipoglicemia, hiperuricemia
Doenças do sistema nervoso		
	Frequentes	Cefaleias, tonturas
	Raros	Tremor*
Cardiopatias		
	Frequentes	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Pouco frequentes	Broncospasmo, respiração sibilante, dispneia*
	Raros	Hipóxia*
Doenças gastrointestinais		
	Frequentes	Náuseas, vómitos, diarreia, obstipação
	Poupo frequentes	Dor abdominal*
Afeções hepatobiliares		
	Frequentes	Provas da função hepática anormais (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase)
	Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina sanguínea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Frequentes	Erupção cutânea, urticária, prurido
	Pouco frequentes	Vasculite leucocitoclástica, angioedema, eritema multiforme, rubor
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Frequentes	Mialgia
	Pouco frequentes	Tenosinovite
	Raros	Dor nas costas*, dor no pescoço*
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Frequentes	Reações no local de perfusão**
	Pouco frequentes	Dor no peito*, pirexia*
	Raros	Desconforto no peito *, calafrios*

* Estas reações podem estar relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4)
** as reações no local de perfusão incluem: flebite no local de perfusão, eritema no local de perfusão, extravasamento, induração, prurido, erupção cutânea, edema periférico.

A avaliação de segurança em doentes pediátricos baseia-se nos dados de um estudo no qual 38 doentes com idades entre 3 meses e 18 anos com infecção bacteriana Gram-positiva suspeita ou confirmada receberam Tenkasi. No geral, o perfil de segurança nesses 38 doentes foi semelhante ao observado na população adulta. As seguintes RAMs não relatadas na tabela 3 para doentes adultos foram observadas em não mais do que 1 doente pediátrico: irritabilidade, eletrocardiograma QT prolongado (transitório, assintomático e não associado a outras anormalidades do ECG), colite por *Clostridioides difficile* (ver Secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

No programa clínico de 3017 indivíduos tratados com oritavancina, não houve qualquer incidência de sobredosagem acidental com oritavancina.

A oritavancina não é removida do sangue por procedimentos de hemodiálise. No caso de sobredosagem devem ser tomadas medidas de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos glicopeptídicos, código ATC: J01XA05

Mecanismo de ação

A oritavancina tem três mecanismos de ação: (i) inibição da etapa de transglicosilação (polimerização) da biossíntese da parede celular através da ligação ao péptido de origem dos precursores do peptidoglicano, (ii) inibição da etapa de transpeptidação (ligação cruzada) da biossíntese da parede celular através da ligação aos segmentos de ponte dos péptidos da parede celular, e (iii) disrupção da integridade da membrana bacteriana causando a despolarização, permeabilização e morte rápida da célula.

Resistência

Os microrganismos Gram negativos são intrinsecamente resistentes a todos os glicopéptidos, incluindo a oritavancina.

Observou-se resistência à oritavancina *in vitro* em isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina. Não existe resistência cruzada entre a oritavancina e classes de antibióticos não glicopeptídicos.

A oritavancina exibe menor atividade *in vitro* contra certos microrganismos Gram positivos dos géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* que são intrinsecamente resistentes aos glicopéptidos.

Concentrações críticas dos testes de sensibilidade

As concentrações críticas das concentrações inibidoras mínimas (CIM) estabelecidas pela *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST - Comissão Europeia de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana) são as seguintes:

Tabela 4: Critérios para interpretação da sensibilidade à oritavancina

Grupo de microrganismos	**Concentrações críticas das CIM (mg/l)**	
	S ≤	**R >**
Staphylococcus aureus	0,125	0,125
Streptococcus (grupos A, B, C, G)	0,25	0,25
Estreptococos do grupo *Viridans* (apenas o grupo *S. anginosus*)	0,25	0,25

S=Sensível; R=Resistente

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Demonstrou-se que a razão entre a área sob a curva concentração-tempo (AUC) e a concentração inibidora mínima (CIM) da oritavancina relativa ao microrganismo infectante é o parâmetro que se correlaciona melhor com a eficácia.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Em estudos clínicos, demonstrou-se a eficácia contra os seguintes agentes patogénicos que foram sensíveis à oritavancina *in vitro*.

Microrganismos Gram positivos:
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus* do grupo *anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os seguintes agentes patogénicos, embora estudos *in vitro* sugiram que eles serão sensíveis à oritavancina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:
- Estreptococos beta-hemolíticos do Grupo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

População pediátrica

Tenkasi foi avaliado em doentes pediátricos com ABSSSI num estudo multicêntrico aberto de Fase 1 que incluiu 38 doentes com idades entre 3 meses e < 18 anos que receberam oritavancina. O seu objetivo é avaliar a farmacocinética, a segurança e a tolerabilidade de uma perfusão intravenosa (IV) de oritavancina em doentes com infecção bacteriana Gram-positiva suspeita ou confirmada para a qual estão a receber terapia antibiótica padrão ou em doentes a receber profilaxia antibiótica perioperatória. O endpoint primário foi a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC); endpoints secundários incluem avaliação de segurança e outros parâmetros farmacocinéticos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tenkasi na população pediátrica com idades entre o 0 e < 3 meses no tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A oritavancina apresenta uma farmacocinética linear numa dose até 1200 mg. A concentração máxima (C_{max}) média (±SD) da oritavancina e a AUC_{0-72} em doentes com ABSSSI que receberam uma dose única de 1200 mg é, respetivamente, de 112 (±34,5) μg/ml e de 1470 (±582) μg•h/ml.

Distribuição

Aproximadamente 85% da oritavancina está ligada às proteínas plasmáticas humanas. Com base na análise farmacocinética populacional, estima-se que o volume de distribuição total médio da população é de aproximadamente 87,6 l, indicando que a oritavancina distribui-se amplamente pelos tecidos.

As exposições (AUC_{0-24}) da oritavancin no fluido de bolhas cutâneas foram 20% das exposições no plasma após uma dose única de 800 mg em indivíduos saudáveis.

Biotransformação

Não se observaram metabolitos no plasma ou bílis respetivamente de cães e ratos tratados com oritavancina. Além disso, estudos em microssomas hepáticos humanos *in vitro* indicaram que a oritavancina não é metabolizada.

Eliminação

Não foi realizado nenhum estudo de equilíbrio de massa no ser humano. No ser humano recuperou-se menos de 1% e 5% da dose como substância ativa de origem, respetivamente nas fezes e urina após 2 semanas de colheitas, indicando que a oritavancina é excretada lentamente na forma inalterada.

A semivida de eliminação terminal média da oritavancina no plasma é de 245 horas (CV de 14,9%) com base na análise farmacocinética populacional em doentes com ABSSSI tratados com uma dose única de 1200 mg. Estima-se que a depuração total média populacional é de 0,445 l/h (CV de 27,2%).

Numa análise farmacocinética populacional, identificou-se uma relação entre a altura e a depuração, pela qual a depuração aumentava com o aumento da altura. A modificação da dose com base na altura não é necessária.

Populações especiais

Compromisso renal
A farmacocinética da oritavancina foi examinada nos estudos de Fase 3 de ABSSSI com uma dose única em doentes com função renal normal, CrCL ≥90 ml/min (n=213), com compromisso renal ligeiro, CrCL de 60-89 ml/min (n=59), com compromisso renal moderado, CrCL de 30-59 ml/min (n=22), e com compromisso renal grave, CrCL <30 ml/min (n=3). A análise da farmacocinética populacional indicou que o compromisso renal não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da oritavancina. Não foram realizados estudos específicos em doentes submetidos a diálise.
Não são necessários ajustes posológicos de oritavancina em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, enquanto os dados com compromisso renal grave são muito limitados para fazer recomendação de ajuste de dose.
Compromisso hepático
A farmacocinética da oritavancina foi avaliada num estudo de indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh, n=20) e comparada com a de indivíduos saudáveis (n=20) com sexo, idade e peso correspondentes. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética da oritavancina em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Não são necessários ajustes posológicos de oritavancina em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. A farmacocinética da oritavancina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Efeitos da idade, peso, sexo e raça
A análise da farmacocinética (PK) populacional com base nos estudos de Fase 3 de ABSSSI com uma dose única indicou que o sexo, idade, peso ou raça não tiveram um efeito clinicamente relevante na exposição da oritavancina. Não são necessários ajustes posológicos nestas subpopulações.

População pediátrica

A análise compartimental PK da população mostrou que uma dose de 15 mg/kg produziu uma AUC0-72 média derivada do modelo que se encontra dentro da faixa alvo para adultos (965 - 2.095 μg•h/mL) para todos os grupos pediátricos simulados variando de 3 meses a < 18 anos (consulte a tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos de oritavancina derivados de modelo [média (DP)] para pediatria e adultos usando análise farmacocinética populacional

População	***AUC_{0-72} ((µg•h/ml)*** *Media (SD)*	***C_{max} (µg/ml)*** *Media (SD)*
Adultos	1530 (565)	138 (31,7)
12 a <18 anos	2065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 a <12 anos	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 a < 6 anos	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Desde 3 meses a < 2 anos	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O efeito adverso principal da administração de oritavancina a ratos e cães foi uma acumulação relacionada com a dose de grânulos eosinofílicos em macrófagos tecidulares, incluindo hepatócitos, células epiteliais corticais renais, células suprarrenais e macrófagos do sistema reticuloendotelial. O aparecimento dos grânulos eosinofílicos não ocorreu após a administração de uma dose única e não afetou de forma significativa a função macrofágica inata *in vitro* em níveis intracelulares previstos após uma dose única de 1200 mg.

Observaram-se aumentos moderados, relacionados com a dose, das enzimas hepáticas (alanina transaminase e aspartato transaminase) em ratos e cães que revelaram ser reversíveis após cessação do tratamento. Verificaram-se alterações bioquímicas associadas com a função renal, incluindo diminuições da gravidade específica da urina e do pH e aumentos ligeiros do nitrogénio da ureia sanguínea e aumentos esporádicos da creatinina, tanto no rato como no cão após tratamento de duas semanas. Observou-se, em ratos, hematopoiese extramedular no baço. Esta observação histopatológica estava correlacionada com uma hipertrofia e aumento do peso do baço. A exposição em ratos no nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi menos a apenas ligeiramente mais alta do que a exposição no ser humano com base na AUC.

Ocorreram reações à perfusão semelhantes às da histamina imediatamente ou pouco depois da administração de oritavancina, tanto em ratos como em cães. Em estudos de dose única, estas reações estavam associadas a mortalidade em doses mais baixas em ratos macho relativamente aos ratos fêmea; contudo, não se observaram as mesmas diferenças relacionadas com o sexo noutras espécies. Os estudos em ratos e cães recém-nascidos durante 30 dias revelaram os mesmos efeitos tecidulares que os observados em animais adultos, incluindo sensibilidade às reações à perfusão semelhantes às da histamina mediadas pela oritavancina. Observou-se mortalidade em ratos recém-nascidos numa posologia ligeiramente inferior à dos adultos.

Uma bateria padrão de ensaios *in vitro* e *in vivo* sobre o potencial genotóxico não revelou quaisquer resultados clinicamente relevantes. Não foram realizados estudos durante a vida em animais para avaliar o potencial carcinogénico da oritavancina.

Quando administrada por via intravenosa em doses até 30 mg/kg, a oritavancina não afetou a fertilidade ou o desempenho reprodutivo de ratos macho ou fêmea. Estudos em ratos e coelhos gestantes não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não houve evidência de transferência placentar da oritavancina em ratos gestantes. A exposição em ratos no NOAEL foi menos a apenas ligeiramente mais alta do que a exposição no ser humano com base na AUC.

Após uma perfusão intravenosa em ratos lactantes, a $^{[14C]}$oritavancina radiomarcada foi excretada no leite e absorvida pelas crias amamentadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Ácido fosfórico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

A solução de cloreto de sódio não deve ser utilizada para a diluição, dado que esta é incompatível com a dosagem de 400 mg de oritavancina e pode causar a precipitação do medicamento. Por conseguinte, outras substâncias, aditivos ou outros medicamentos misturados numa solução de cloreto de sódio para utilização intravenosa não devem ser adicionados nos frascos para injetáveis de dose única de oritavancina ou perfundidos simultaneamente através da mesma linha intravenosa ou através de uma porta intravenosa comum. Além disso, medicamentos formulados num pH básico ou neutro podem ser incompatíveis com a oritavancina (ver secção 6.6).

6.3 Prazo de validade

4 anos

Após a reconstituição

A solução reconstituída deve ser sujeita imediatamente a nova diluição num saco com glucose a 50 mg/ml (5%) para perfusão intravenosa.

Após a diluição

A solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 12 horas a 25 °C e a 24 horas a 2 °C-8 °C após diluição num saco com glucose a 5% para perfusão intravenosa.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro Tipo 1 de 50 ml para utilização única com rolhas de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio de destacar.

3 frascos para injetáveis são acondicionados individualmente numa embalagem exterior.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única. Tenkasi deve ser preparado utilizando técnicas assépticas.

Existem dois medicamentos contendo oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1200 mg) que:
• São fornecidos em diferentes dosagens de oritavancina.
• Têm diferentes durações de perfusões recomendadas.

• Têm diferentes instruções de preparação, incluindo diferenças na reconstituição, diluição e diluentes compatíveis.

Siga cuidadosamente as instruções recomendadas para cada medicamento.

Três frascos para injetáveis de Tenkasi 400 mg precisam ser reconstituídos e diluídos para preparar uma única dose única de 1200 mg IV.

O pó deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril e o concentrado resultante deve ser diluído num saco com Ggucose a 5% para perfusão intravenosa, antes da utilização. Tanto a solução reconstituída como a solução diluída para perfusão devem ser uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas após a reconstituição.

Adultos

Reconstituição:
- Utilizando uma seringa estéril, devem adicionar-se 40 ml de água para preparações injetáveis estéril para reconstituir cada frasco para injetáveis, obtendo-se uma solução de 10 mg/ml por frasco para injetáveis.
- Para evitar a formação excessiva de espuma, recomenda-se que a água para preparações injetáveis estéril deve ser adicionada cuidadosamente ao longo das paredes dos frascos para injetáveis.
- Cada frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para evitar a formação de espuma e assegurar que todo o pó é completamente reconstituído em solução.

Diluição: Para a diluição deverá ser utilizado um saco com solução intravenosa de glucose a 5% (D5W). Não se deve utilizar uma solução de cloreto de sódio para a diluição (ver secção 6.2).

Diluição:
- Extraia e elimine 120 ml de um saco com solução intravenosa de D5W de 1000 ml.
- Extraia 40 ml de cada um dos três frascos para injetáveis reconstituídos e adicione no saco com solução intravenosa de D5W para perfazer o volume no saco de 1000 ml. Isto produz uma concentração de 1,2 mg/ml de oritavancina. Devem ser utilizados sacos de PP (polipropileno) ou de PVC (cloreto de polivinilo) para preparação da administração.

Utilização na população pediátrica (de 3 meses a < 18 anos)

Calcule a dose de oritavancina necessária com base no peso do doente (uma única perfusão de 15 mg/kg administrada por via intravenosa durante 3 horas).
Determine o número de frascos para injetáveis de oritavancina necessários para o doente (cada frasco contém difosfato de oritavancina equivalente a 400 mg de oritavancina)

Reconstituição:
- Utilizando uma seringa estéril, devem adicionar-se 40 ml de água para preparações injetáveis para reconstituir cada frasco para injetáveis, obtendo-se uma solução de 10 mg/ml por frasco para injetáveis.
- Para evitar a formação excessiva de espuma, recomenda-se que a água para preparações injetáveis deve ser adicionada cuidadosamente ao longo das paredes dos frascos para injetáveis.
- Cada frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para evitar a formação de espuma e assegurar que todo o pó é completamente reconstituído em solução.

Diluição: Deve ser utilizado somente um saco intravenoso de glicose 5% (D5W) para diluição. A solução de cloreto de sódio não deve ser utilizada para diluição (ver secção 6.2).

Diluição:

Retire o volume necessário de oritavancina com uma seringa estéril e adicione ao saco IV contendo D5W estéril (consulte a tabela 6 para exemplos relevantes). O tamanho do saco IV será baseado no volume total administrado. Para pequenos volumes, uma bomba de seringa pode ser usada.

Tabela 6: 15 mg/kg Oritavancina: Perfusão de 3 horas (Concentração de 1,2 mg/ml)

Peso do doente (kg)	**Dose de Oritavancina calculada (mg)**	**Volume total de perfusão (ml)**	**Volume de Oritavancina reconstituída (ml)**	**Volume de D5W a adicionar ao saco de perfusão (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

Cálculos
1) Use o peso real do doente - ARREDONDE APENAS PARA O NÚMERO INTEIRO MAIS PRÓXIMO
2) Dose: Peso (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (Dose Máxima 1200 mg)
3) Volume Total de perfusão: Dose (mg) ÷1,2 mg/ml =_____ ml
4) Volume de Oritavancina Reconstituída: Dose (mg) ÷ 10 = _____ml
5) Volume de D5W para adicionar ao saco de perfusão: Volume Total de Infusão (C) – Volume de Oritavancina Reconstituída (D) =_____ml
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Consulte Tenkasi 1200 mg para obter informações relevantes sobre o outro medicamento contendo oritavancina.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/989/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19/03/2015
Data da última renovação: 13/01/2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tenkasi 1200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém difosfato de oritavancina equivalente a 1200 mg de oritavancina.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 30 mg de oritavancina.

Após diluição, 1 ml da solução para perfusão contém 4,8 mg de oritavancina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 2400 mg de hidroxipropil betadex.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado ou rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tenkasi é indicado para o tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas (ABSSSI - *acute bacterial skin and skin structure infections*) em adultos (ver secções 4.4 e 5.1).

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais para a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

1200 mg administrados numa dose única por perfusão intravenosa durante 1 hora.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado . Estão disponíveis dados muito limitados em doentes com compromisso renal grave. O compromisso renal não teve efeito clinicamente relevante na exposição à oritavancina (ver secção 5.2), no entanto, deve ter-se precaução ao prescrever oritavancina a doentes com compromisso renal grave. A oritavancina não é removida do sangue por procedimentos de hemodiálise. A hidroxipropil-β-

ciclodextrina (HPβCD) é quase exclusivamente eliminada pelos rins via filtração glomerular; a sua farmacocinética em doentes com compromisso renal grave não foi avaliada.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). A farmacocinética da oritavancina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), no entanto, com base em parâmetros farmacocinéticos, não se espera que um comprometimento hepático grave tenha impacto na exposição à oritavancina. Deste modo, não é necessário ajuste da dose, mesmo que se deva ter cuidado ao prescrever oritavancina a a doentes com compromiso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

População pediátrica
A segurança e eficácia de oritavancina em crianças e adolescentes (<18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
Via intravenosa.
Existem dois medicamentos contendo oritavancina (Tenkasi 1200 mg e Tenkasi 400 mg) que:
• São fornecidos em diferentes dosagens de oritavancina.
• Têm diferentes durações de perfusão recomendadas.
• Têm diferentes instruções de preparação, incluindo diferenças na reconstituição, diluição e diluentes compatíveis.

Siga cuidadosamente a posologia recomendada (ver secção 4.2) e as instruções de reconstituição e diluição de Tenkasi 1200 mg antes da administração (ver secção 6.6).

O frasco para injetáveis de 1200 mg deve primeiro ser reconstituído com 40 ml de água para preparações injetáveis estéril. A solução reconstituída deve ser retirada e adicionada a um saco intravenoso de 250 ml de glucose a 5% (D5W) ou a uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma perfusão intravenosa durante 1 hora (ver secções 6.2 e 6.6).

Consulte Tenkasi 400 mg para obter informações relevantes sobre o outro medicamento contendo oritavancina.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização de heparina sódica não fracionada intravenosa é contraindicada durante 120 horas (5 dias) após a administração de oritavancina porque os resultados do teste do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) podem permanecer falsamente elevados até 120 horas após a administração de oritavancina (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas e choque anafilático em associação com a utilização de orivantacina. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade aguda durante a perfusão de oritavancina, esta deve ser descontinuada imediatamente e devem ser instituídos os cuidados de suporte apropriados.

Não existem dados disponíveis sobre reatividade cruzada entre a oritavancina e outros glicopéptidos, incluindo a vancomicina. Antes de utilizar a oritavancina, é importante inquirir cuidadosamente sobre reações anteriores de hipersensibilidade a glicopéptidos (p. ex., vancomicina, telavancina). Devido à possibilidade de hipersensibilidade cruzada, a monitorização cuidadosa de doentes com quaisquer antecedentes de hipersensibilidade a glicopéptidos deve ser efetuada durante e após a perfusão.

Reações relacionadas com a perfusão

A oritavancina é administrada por perfusão intravenosa durante 1hora, para minimizar o risco de reações relacionadas com a perfusão. As perfusões intravenosas de oritavancina podem causar reações como rubor na parte superior do corpo, urticária, prurido e/ou erupções cutâneas. Foram observadas reações associadas à perfusão caracterizadas por dor no peito, desconforto no peito, calafrios, tremor, dor nas costas, dor no pescoço, dispneia, hipóxia, dor abdominal e febre, com a utilização de oritavancina, incluindo após a administração de mais de uma dose de oritavancina (1200 mg) durante um único curso de terapia. Se ocorrerem reações, a interrupção ou diminuição da velocidade da perfusão pode resultar na cessação destes sintomas (ver secção 4.8).

Compromisso renal

O solubilizante HPβCD é excretado na urina. A depuração de HPβCD pode ser reduzida em doentes com compromisso renal. O significado clínico deste achado é desconhecido.

.

Necessidade de agentes antibacterianos adicionais

A oritavancina é ativa apenas contra bactérias gram-positivas (ver secção 5.1). Em infeções mistas nas quais se suspeita da presença de bactérias gram-negativas e/ou de certos tipos de bactérias anaeróbias, a oritavancina deve ser coadministrada com um ou mais agentes antibacterianos apropriados.

Utilização concomitante de varfarina

Demonstrou-se que a oritavancina prolonga artificialmente o tempo de protrombina (TP) e a razão normalizada internacional (INR) até 12 horas, o que faz com que a monitorização do efeito de anticoagulação da varfarina não seja fiável até 12 horas após uma dose de oritavancina.

Interferência com o doseamento em testes de coagulação

Demonstrou-se que a oritavancina interfere com certos testes de coagulação laboratoriais (ver secções 4.3 e 4.5). As concentrações de oritavancina encontradas no sangue dos doentes, após a administração de uma dose única, demonstraram que a oritavancina prolonga artificialmente:

- o aPTT até 120 horas,
- o TP e a INR até 12 horas,
- o tempo de coagulação ativada (ACT) até 24 horas,
- o tempo de coagulação com sílica (SCT) até 18 horas, e
- o teste de veneno de víbora de Russell diluído (DRVVT) até 72 horas.

Estes efeitos resultam do facto de a oritavancina se ligar e prevenir a ação dos reagentes fosfolipídicos, os quais ativam a coagulação em testes de coagulação laboratoriais frequentemente utilizados. No caso de doentes que requerem monitorização do aPTT no período de 120 horas após a administração de oritavancina, poderá considerar-se um teste de coagulação não dependente de fosfolípidos, como o método de doseamento do Fator Xa (cromogénico), ou um anticoagulante alternativo que não exija a monitorização do aPTT.

O teste do fator Xa cromogénico, o teste de tempo de trombina (TT) e os testes, utilizados para o diagnóstico da trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) não são afetados pela oritavancina. *In vivo,* uma dose de 46,6 ug/ml de oritavancina não afetou um teste da resistência à proteína C ativada

(RPCa), sugerindo que há uma reduzida probabilidade de a oritavancina interferir neste teste. Contudo, o RPCa é um teste baseado em fosfolípidos e não pode ser excluída a hipótese de concentrações mais elevadas de oritavancina, que podem ocorrer durante a utilização clínica, poderem interferir neste teste.

Não foi observado qualquer efeito da oritavancina no sistema de coagulação *in vivo*, nos estudos clínicos e não clínicos.

Diarreia associada ao *Clostridioides difficile*

Foram notificadas colite associada a antibacterianos e colite pseudomembranosa com a oritavancina, e a sua gravidade pode variar desde diarreia ligeira a diarreia com risco de vida. Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia subsequente à administração de oritavancina (ver secção 4.8). Nestas circunstâncias, deve considerar-se a utilização de medidas de suporte juntamente com a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile*.

Superinfeção

A utilização de medicamentos antibacterianos pode aumentar o risco de crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfeção devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Osteomielite

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de ABSSSI foram notificados mais casos de osteomielite no braço tratado com oritavancina do que no braço tratado com vancomicina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de osteomielite após a administração de oritavancina. No caso de suspeita ou de diagnóstico de osteomielite, deve ser instituída uma terapêutica antibacteriana alternativa apropriada.

Abcesso

Nos ensaios clínicos de Fase 3, foi notificado um número ligeiramente maior de novos casos de abcessos emergentes no braço tratado com oritavancina do que no braço tratado com vancomicina (respetivamente, 4,6% *vs.* 3,4%) (ver secção 4.8). Caso ocorram novos casos de abcessos emergentes, devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Limitações dos dados clínicos

Nos dois ensaios principais de ABSSSI, os tipos de infeções tratadas limitaram-se apenas a celulite, abcessos e infeção de feridas. Não foram estudados outros tipos de infeções. Em estudos clínicos existe uma experiência limitada com doentes com bacteriemia, doença vascular periférica, ou neutropenia, com doentes imunocomprometidos, com doentes com mais de 65 anos de idade, em doentes com compromisso renal grave e com infeções causadas por *Streptococcus pyogenes*.

Excipientes
Este medicamento contém 2400 mg de hidroxipropil betadex em cada frasco para injetáveis, o que equivale a 9,6 mg/ml.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias metabolizadas pelo citocromo P450

Realizou-se um estudo de avaliação de interações medicamentosas em voluntários saudáveis (n=16) para avaliar a administração concomitante de uma dose única de 1200 mg de oritavancina com

substratos sonda para várias enzimas do CYP450. Verificou-se que a oritavancina é um inibidor fraco, não específico (CYP2C9 e CYP2C19) ou um indutor fraco (CYP3A4 e CYP2D6) de várias isoformas CYP.

Devem tomar-se precauções quando se administra oritavancina concomitantemente com medicamentos com uma janela terapêutica estreita que são predominantemente metabolizados por uma das enzimas do CYP450 afetadas (p. ex., varfarina), dado que a coadministração pode aumentar (p. ex., no caso de substratos da CYP2C9) ou diminuir (p. ex., no caso de substratos da CYP2D6) as concentrações do medicamento com um intervalo terapêutico estreito. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados quanto a sinais de toxicidade ou de falta de eficácia se lhes tiver sido administrada oritavancina durante o tratamento com um composto potencialmente afetado (p. ex., os doentes devem ser monitorizados para deteção de hemorragias, se estiverem a receber concomitantemente oritavancina e varfarina) (ver secção 4.4). Foi realizado um estudo em 36 sujeitos saudáveis para avaliar o efeito das interações medicamentosas de uma única dose de 1200 mg de oritavancina relativamente à farmacocinética da varfarina S após a administração de uma única dose. A farmacocinética da varfarina S foi avaliada após uma única dose de varfarina de 25 mg administrada isoladamente ou no início, a 24 ou a 72 horas após a administração de uma dose única de 1200 mg de oritavancina. Os resultados não revelaram qualquer efeito da oritavancina na AUC e C_{max} da varfarina S.

Interações entre testes laboratoriais e o medicamento (ver secções 4.3 e 4.4)

A oritavancina liga-se e previne a ação dos reagentes fosfolipídicos, os quais ativam a coagulação em testes de coagulação laboratoriais frequentemente utilizados. As concentrações de oritavancina, obtidas no sangue após a administração de doses de 1200 mg, podem produzir resultados falsamente elevados em certos testes laboratoriais (ver Tabela 1).

Tabela 1: Testes de coagulação afetados pela oritavancina

Teste	**Duração da interferência**
Tempo de protrombina (TP)	Até 12 horas
Ração normalizada internacional (INR)	Até 12 horas
Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT)	Até 120 horas
Tempo de coagulação ativada (ACT)	Até 24 horas
Tempo de coagulação com sílica (SCT)	Até 18 horas
Tempo do veneno de víbora de Russell diluído (DRVVT)	Até 72 horas

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de oritavancina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente (menos de 300 resultados de gravidez). Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Tenkasi durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com oritavancina.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de oritavancina no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Desconhece-se se a oritavancina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Tenkasi tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram evidência de alteração da fertilidade causada pela oritavancina nas concentrações mais elevadas administradas. No entanto, não existem dados sobre os efeitos da oritavancina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tenkasi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas e estas podem ter um efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência (≥5%) foram: náuseas, reações de hipersensibilidade, reações no local de perfusão e cefaleias. A reação adversa grave notificada com mais frequência foi a celulite (1,1%). As razões notificadas com mais frequência para a descontinuação foram celulite (0,4%) e osteomielite (0,3%). Os doentes do sexo feminino apresentaram uma taxa de notificação de reações adversas mais elevada do que os doentes do sexo masculino.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas causadas pela oritavancina obtidas nos ensaios clínicos agrupados de Fase 3 de ABSSSI com oritavancina em dose única são indicadas por classes de sistemas de órgãos na tabela seguinte.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Frequentes	Celulite, abcesso (no membro e subcutâneo)
	Pouco frequentes	Osteomielite
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Frequentes	Anemia
	Pouco frequentes	Eosinofilia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário		
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade (ver secções 4.3 e 4.4), Reação anafilática
	Desconhecido	Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Pouco frequentes	Hipoglicemia, hiperuricemia
Doenças do sistema nervoso		

	Frequentes	Cefaleias, tonturas
	Raros	Tremor*
Cardiopatias		
	Frequentes	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Pouco frequentes	Broncospasmo, respiração sibilante, dispneia*
	Raros	Hipóxia*
Doenças gastrointestinais		
	Frequentes	Náuseas, vómitos, diarreia, obstipação
	Poupo frequentes	Dor abdominal*
Afeções hepatobiliares		
	Frequentes	Provas da função hepática anormais (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase)
	Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina sanguínea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Frequentes	Erupção cutânea, urticária, prurido
	Pouco frequentes	Vasculite leucocitoclástica, angioedema, eritema multiforme, rubor
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Frequentes	Mialgia
	Pouco frequentes	Tenosinovite
	Raros	Dor nas costas*, dor no pescoço*
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Frequentes	Reações no local de perfusão**
	Pouco frequentes	Dor no peito*, pirexia*
	Raros	Desconforto no peito *, calafrios*

* Estas reações podem estar relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4)
** as reações no local de perfusão incluem: flebite no local de perfusão, eritema no local de perfusão, extravasamento, indução, prurido, erupção cutânea, edema periférico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

No programa clínico de 3017 indivíduos tratados com oritavancina, não houve qualquer incidência de sobredosagem acidental com oritavancina.

A oritavancina não é removida do sangue por procedimentos de hemodiálise. No caso de sobredosagem devem ser tomadas medidas de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos glicopeptídicos, código ATC: J01XA05

Mecanismo de ação

A oritavancina tem três mecanismos de ação: (i) inibição da etapa de transglicosilação (polimerização) da biossíntese da parede celular através da ligação ao péptido de origem dos precursores do peptidoglicano, (ii) inibição da etapa de transpeptidação (ligação cruzada) da biossíntese da parede celular através da ligação aos segmentos de ponte dos péptidos da parede celular, e (iii) disrupção da integridade da membrana bacteriana causando a despolarização, permeabilização e morte rápida da célula.

Resistência

Os microrganismos Gram negativos são intrinsecamente resistentes a todos os glicopéptidos, incluindo a oritavancina.

Observou-se resistência à oritavancina *in vitro* em isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina. Não existe resistência cruzada entre a oritavancina e classes de antibióticos não glicopeptídicos.

A oritavancina exibe menor atividade *in vitro* contra certos microrganismos Gram positivos dos géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* que são intrinsecamente resistentes aos glicopéptidos.

Concentrações críticas dos testes de sensibilidade

As concentrações críticas das concentrações inibidoras mínimas (CIM) estabelecidas pela *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST - Comissão Europeia de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana) são as seguintes:

Tabela 3: Critérios para interpretação da sensibilidade à oritavancina

Grupo de microrganismos	**Concentrações críticas das CIM (mg/l)**	
	S ≤	**R >**
Staphylococcus aureus	0,125	0,125
Streptococcus Streptococcus (grupos A, B, C, G)	0,25	0,25
Estreptococos do grupo *Viridans* (apenas o grupo *S. anginosus*)	0,25	0,25

S=Sensível; R=Resistente

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Demonstrou-se que a razão entre a área sob a curva concentração-tempo (AUC) e a concentração inibidora mínima (CIM) da oritavancina relativa ao microrganismo infectante é o parâmetro que se correlaciona melhor com a eficácia.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Em estudos clínicos, demonstrou-se a eficácia contra os seguintes agentes patogénicos que foram sensíveis à oritavancina *in vitro*.

Microrganismos Gram positivos:
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus* do grupo *anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os seguintes agentes patogénicos, embora estudos *in vitro* sugiram que eles serão sensíveis à oritavancina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

- Estreptococos beta-hemolíticos do Grupo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tenkasi em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de infeções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A oritavancina exibe farmacocinética linear em uma dose de até 1200 mg.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (±SD) dos medicamentos contendo oritavancina (Tenkasi 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão e Tenkasi 1200 mg pó para concentrado para solução para perfusão) em doentes com ABSSSI após uma dose única de 1200 mg são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos médios (±SD) após uma dose única de 1200 mg de Tenkasi 1200 mg pó para concentrado para solução para perfusão por perfusão intravenosa durante 1 hora (N= 50) e Tenkasi 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão por perfusão intravenosa durante 3 horas (N=50) em doentes com ABSSSI

Parâmentro farmacocinético	Tenkasi 1200 mg pó para concentrado para solução para perfusão (1 hora) Média (±SD)	Tenkasi 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão (3 horas) Média (±SD)
C_{max} (µg/ml)	148 (±43,0)	112 (±34,5)
AUC_{0-72} (h·µg/ml)	1460 (±511)	1470 (±582)

C_{max}, concentração plasmática máxima; AUC_{0-72}, Área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o tempo zero até 72 horas; SD, desvio padrão.

Nota: para Tenkasi 400 mg, os dados referem-se à administração de 3 frascos para injetáveis x 400 mg

Distribuição

Aproximadamente 85% da oritavancina está ligada às proteínas plasmáticas humanas. Com base na análise farmacocinética populacional, estima-se que o volume de distribuição total médio da população é de aproximadamente 87,6 l, indicando que a oritavancina distribui-se amplamente pelos tecidos.

As exposições (AUC_{0-24}) da oritavancin no fluido de bolhas cutâneas foram 20% das exposições no plasma após uma dose única de 800 mg em indivíduos saudáveis.

Biotransformação

Não se observaram metabolitos no plasma ou bílis respetivamente de cães e ratos tratados com oritavancina. Além disso, estudos em microssomas hepáticos humanos *in vitro* indicaram que a oritavancina não é metabolizada.

Eliminação

Não foi realizado nenhum estudo de equilíbrio de massa no ser humano. No ser humano recuperou-se menos de 1% e 5% da dose como substância ativa de origem, respetivamente nas fezes e urina após 2 semanas de colheitas, indicando que a oritavancina é excretada lentamente na forma inalterada.

A semivida de eliminação terminal média da oritavancina no plasma é de 245 horas (CV de 14,9%) com base na análise farmacocinética populacional em doentes com ABSSSI tratados com uma dose única de 1200 mg. Estima-se que a depuração total média populacional é de 0,445 l/h (CV de 27,2%).

Numa análise farmacocinética populacional, identificou-se uma relação entre a altura e a depuração, pela qual a depuração aumentava com o aumento da altura. A modificação da dose com base na altura não é necessária.

Populações especiais

Compromisso renal
A farmacocinética da oritavancina foi examinada nos estudos de Fase 3 de ABSSSI com uma dose única em doentes com função renal normal, CrCL ≥90 ml/min (n=213), com compromisso renal ligeiro, CrCL de 60-89 ml/min (n=59), com compromisso renal moderado, CrCL de 30-59 ml/min (n=22), e com compromisso renal grave, CrCL <30 ml/min (n=3). A análise da farmacocinética populacional indicou que o compromisso renal não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da oritavancina. Não foram realizados estudos específicos em doentes submetidos a diálise.
Não são necessários ajustes posológicos de oritavancina em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, enquanto os dados com compromisso renal grave são muito limitados para fazer recomendação de ajuste de dose.

O excipiente hidroxipropil betadex é excretado na urina. A depuração do hidroxipropil betadex pode estar reduzida em doentes com comprimiro renal.

Compromisso hepático
A farmacocinética da oritavancina foi avaliada num estudo de indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh, n=20) e comparada com a de indivíduos saudáveis (n=20) com sexo, idade e peso correspondentes. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética da oritavancina em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Não são necessários ajustes posológicos de oritavancina em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. A farmacocinética da oritavancina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Efeitos da idade, peso, sexo e raça
A análise da farmacocinética (PK) populacional com base nos estudos de Fase 3 de ABSSSI com uma dose única indicou que o sexo, idade, peso ou raça não tiveram um efeito clinicamente relevante na exposição da oritavancina. Não são necessários ajustes posológicos nestas subpopulações.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O efeito adverso principal da administração de oritavancina a ratos e cães foi uma acumulação relacionada com a dose de grânulos eosinofílicos em macrófagos tecidulares, incluindo hepatócitos, células epiteliais corticais renais, células suprarrenais e macrófagos do sistema reticuloendotelial. O aparecimento dos grânulos eosinofílicos não ocorreu após a administração de uma dose única e não afetou de forma significativa a função macrofágica inata *in vitro* em níveis intracelulares previstos após uma dose única de 1200 mg.

Observaram-se aumentos moderados, relacionados com a dose, das enzimas hepáticas (alanina transaminase e aspartato transaminase) em ratos e cães que revelaram ser reversíveis após cessação do tratamento. Verificaram-se alterações bioquímicas associadas com a função renal, incluindo diminuições da gravidade específica da urina e do pH e aumentos ligeiros do nitrogénio da ureia

sanguínea e aumentos esporádicos da creatinina, tanto no rato como no cão após tratamento de duas semanas. Também foi observada degeneração vacuolar tubular mínima reversível nos rins de ratos, devido a um efeito bem conhecido do hidroxipropil betadex na formulação. Observou-se, em ratos, hematopoiese extramedular no baço. Esta observação histopatológica estava correlacionada com uma hipertrofia e aumento do peso do baço. A exposição em ratos no nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi menos a apenas ligeiramente mais alta do que a exposição no ser humano com base na AUC.

Ocorreram reações à perfusão semelhantes às da histamina imediatamente ou pouco depois da administração de oritavancina, tanto em ratos como em cães. Em estudos de dose única, estas reações estavam associadas a mortalidade em doses mais baixas em ratos macho relativamente aos ratos fêmea; contudo, não se observaram as mesmas diferenças relacionadas com o sexo noutras espécies. Os estudos em ratos e cães recém-nascidos durante 30 dias revelaram os mesmos efeitos tecidulares que os observados em animais adultos, incluindo sensibilidade às reações à perfusão semelhantes às da histamina mediadas pela oritavancina. Observou-se mortalidade em ratos recém-nascidos numa posologia ligeiramente inferior à dos adultos.

Uma bateria padrão de ensaios *in vitro* e *in vivo* sobre o potencial genotóxico não revelou quaisquer resultados clinicamente relevantes. Não foram realizados estudos durante a vida em animais para avaliar o potencial carcinogénico da oritavancina.

Quando administrada por via intravenosa em doses até 30 mg/kg, a oritavancina não afetou a fertilidade ou o desempenho reprodutivo de ratos macho ou fêmea. Estudos em ratos e coelhos gestantes não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não houve evidência de transferência placentar da oritavancina em ratos gestantes. A exposição em ratos no NOAEL foi menos a apenas ligeiramente mais alta do que a exposição no ser humano com base na AUC.

Após uma perfusão intravenosa em ratos lactantes, a $^{[14C]}$oritavancina radiomarcada foi excretada no leite e absorvida pelas crias amamentadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropil betadex
Manitol
Ácido fosfórico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Medicamentos formulados num pH básico ou neutro podem ser incompatíveis com a oritavancina (ver secção 6.6).
Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou soluções, exceto os listados na seção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Após a reconstituição

A solução reconstituída deve ser sujeita imediatamente a nova diluição num saco com glucose a 50 mg/ml (5%) ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa.

Após a diluição

A solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 4 horas a 25 °C e a 12 horas a 2 °C -8 °C após diluição num saco para perfusão intravenosa com glucose a 5% ou cloreto de sódio 0,9% .

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro Tipo 1 de 50 ml para utilização única com rolhas de borracha e uma cápsula de fecho de alumínio de destacar.

1 frasco individual para injetáveis é acondicionado individualmente numa embalagem exterior.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única. Tenkasi deve ser preparado utilizando técnicas assépticas.

Existem dois medicamentos contendo oritavancina (Tenkasi 400 mg e Tenkasi 1200 mg) que:
• São fornecidos em diferentes dosagens de oritavancina.
• Têm diferentes durações de perfusões recomendadas.
• Têm diferentes instruções de preparação, incluindo diferenças na reconstituição, diluição e diluentes compatíveis.

Siga cuidadosamente as instruções recomendadas para cada medicamento.

O frasco para injetáveis de Tenkasi 1200 mg precisa ser reconstituído e diluído para preparar uma única dose de 1200 mg IV. O pó deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril e o concentrado resultante deve ser diluído num saco para perfusão intravenosa com glucose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, antes da utilização. Tanto a solução reconstituída como a solução diluída para perfusão devem ser uma solução límpida, incolor a rosa. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas após a reconstituição.

Reconstituição:
- Utilizando uma seringa estéril, devem adicionar-se 40 ml de água para preparações injetáveis estéril para reconstituir o frasco para injetável, obtendo-se três soluções de 30 mg/ml por frasco para injetáveis.
- Para evitar a formação excessiva de espuma, recomenda-se que a água para preparações injetáveis estéril deve ser adicionada cuidadosamente ao longo das paredes dos frascos para injetáveis.
- O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para evitar a formação de espuma e assegurar que todo o pó é completamente reconstituído em solução.

Diluição: Para a diluição deverá ser utilizado um saco com solução intravenosa de glucose a 5% (D5W) ou cloreto de sódio (0,9%).

Diluição:

- Extraia e elimine 40 ml de um saco de 250 ml com solução intravenosa de D5W ou cloreto de sódio 0,9% de 250 ml.
- Extraia 40 ml do frasco para injetáveis reconstituído e adicione no saco com solução intravenosa de D5W ou cloreto de sódio 0,9% para perfazer o volume no saco de 250 ml. Isto produz uma concentração de 4,8 mg/ml de oritavancina. Devem ser utilizados sacos de PP (polipropileno) ou de PVC (cloreto de polivinilo) para preparação da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Consulte Tenkasi 400 mg para obter informações relevantes sobre o outro medicamento contendo oritavancina.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/989/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19/03/2015
Data da última renovação: 13/01/2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.