

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 400 mg oritavancin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 10 mg oritavancin.

Efter fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske 1,2 mg oritavancin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tenkasi er indiceret til behandling af akutte bakterielle infektioner i hud og hudstrukturer (ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 måneder og ældre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

1.200 mg administreret som en enkelt dosis ved intravenøs infusion over 3 timer.

Pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år

15 mg/kg administreret som én enkelt dosis ved intravenøs infusion over 3 timer (maksimalt 1.200 mg).

Se tabel 1 for relevant eksempel og pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

Tabel 1: Oritavancindosis 15 mg/kg kropsvægt: infusion over 3 timer (koncentration på 1,2 mg/ml)

Patientens vægt (kg)	Beregnet dosis oritavancin (mg)	Samlet infusionsmængde (ml)	Mængde rekonstitueret oritavancin (ml)	Mængde glucose 5 %, som tilsættes i.v.-posen (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

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter ≥65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er meget begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion havde ikke nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin (se pkt. 5.2), dog skal der udvises forsigtighed ved ordinering af oritavancin til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) (se pkt. 5.2). Farmakokinetikken for oritavancin hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ikke vurderet; men ud fra de farmakokinetiske parametre forventes svært nedsat leverfunktion ikke have nogen indvirkning på eksponering for oritavancin. Der er således ikke behov for at regulere dosis, selvom der skal udvises forsigtighed ved ordinering af oritavancin til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Pædiatrisk population

Oritavancins sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 3 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Intravenøs anvendelse.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker.

Følg den anbefalede dosering nøje (se pkt. 4.2.) og instruktionerne vedrørende rekonstitution og fortynding af Tenkasi 400 mg før administration (se pkt. 6.6).

Hvert af de tre 400 mg hætteglas skal først rekonstitueres med 40 ml sterilt vand til injektionsvæske. De rekonstituerede opløsninger skal trækkes op og tilsættes en 1.000 ml i.v.-pose med glucose 5 % til intravenøs infusion over 3 timer (se pkt. 6.6).

Kun glucose 5 % må bruges til fortynding. Brug ikke natriumchloridinfusionsvæske til fortynding (se pkt. 6.2).

Der henvises til Tenkasi 1.200 mg for relevante oplysninger om det andet lægemiddel med oritavancin.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Intravenøs administration af ufraktioneret heparinnatrium er kontraindiceret i 120 timer (5 dage) efter administration af oritavancin, fordi testresultater for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan være falsk forhøjede i op til 120 timer efter administration af oritavancin (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock i forbindelse med brug af oritavancin. Hvis der forekommer en akut overfølsomhedsreaktion under en oritavancininfusion, skal infusionen straks afbrydes og passende støttende behandling iværksættes.

Der findes ingen data om krydsreaktivitet mellem oritavancin og andre glykopeptider, herunder vancomycin. Før anvendelse af oritavancin er det vigtigt at forhøre sig omhyggeligt om tidligere overfølsomhedsreaktioner på glykopeptider (f.eks. vancomycin, telavancin). På grund af mulighed for krydsallergi skal patienter med overfølsomhed over for glykopeptider i anamnesen monitoreres omhyggeligt under og efter infusionen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Oritavancin gives via intravenøs infusion over 3 timer for at minimere risiko for infusionsrelaterede reaktioner. Intravenøse infusioner af oritavancin kan forårsage reaktioner som f.eks. hudrødmen på overkroppen, urticaria, pruritus og/eller hududslæt. Der er observeret infusionsrelaterede reaktioner karakteriseret ved brystmerter, ubehag i brystet, kuldegysninger, tremor, rygsmerter, nakkesmerter, dyspnø, hypoksi, mavesmerter og feber ved brug af oritavancin, herunder efter administration af mere end en dosis oritavancin under et enkelt behandlingsforløb. Hvis der opstår reaktioner, kan disse symptomer ophøre ved at standse infusionen eller sætte infusionshastigheden ned (se pkt. 4.8).

Behov for supplerende antibakterielle midler

Oritavancin virker kun på grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om gramnegative og/eller visse anaerobe bakterier, skal oritavancin administreres sammen med et eller flere passende antibakterielle midler.

Samtidig brug af warfarin

Det er vist, at oritavancin forlænger protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR) kunstigt i op til 12 timer, således at monitorering af warfarins antikoagulerende virkning er upålidelig i op til 12 timer efter en dosis oritavancin.

Interferens med koagulationsanalyser

Det er vist, at oritavancin påvirker visse koagulationsanalyser i laboratoriet (se pkt. 4.3 og 4.5). Det er vist, at oritavancin-koncentrationer, der findes i blodet hos patienter efter administration af en enkelt dosis, medfører kunstig forlængelse af:

- aPTT i op til 120 timer
- PT og INR i op til 12 timer
- Aktiveret koagulationstid (ACT) i op til 24 timer
- Silica-aktiveret koagulationstid (SCT) i op til 18 timer, og
- Fortyndet Russell Viper venom-test (DRVVT) i op til 72 timer.

Disse virkninger skyldes, at oritavancin binder til og forhindrer virkningen af de fosfolipidreagenser, der aktiverer koagulationen i almindeligt anvendte koagulationsanalyser på laboratoriet. Det kan overvejes at anvende en ikke-fosfolipid-afhængig koagulationstest, som f.eks. en faktor Xa-analyse (kromogen) eller en alternativ antikoagulant, der ikke kræver aPTT-monitorering, til patienter, hvor aPTT-monitorering er nødvendig inden for 120 timer efter oritavancin-dosering.

Kromogen faktor Xa-test, trombintid (TT)-test og testene til diagnosticering af heparin-induceret trombocytopeni (HIT) påvirkes ikke af oritavancin. Oritavancin 46,6 µg/ml påvirkede ikke en test for aktiveret protein C-resistens (APCR) *in vitro*, hvilket tyder på, at sandsynligheden for, at oritavancin vil interferere med denne test, er lav. APCR-testen er imidlertid en fosfolipid-baseret test, og det kan ikke udelukkes, at de højere oritavancinkoncentrationer, der kan forekomme ved klinisk anvendelse, kan påvirke denne test.

Oritavancin havde ingen indvirkning på koagulationssystemet i ikke-kliniske og kliniske *in vivo*-studier.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Der er indberettet antibakteriel-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis af varierende sværhedsgrad fra let til livstruende diarré i forbindelse med oritavancin. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der debuterer med diarré efter administration af oritavancin (se pkt. 4.8). Supportive foranstaltninger samt administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* skal overvejes under disse omstændigheder.

Superinfektion

Anvendelse af antibakterielle lægemidler kan øge risikoen for overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis superinfektion forekommer, skal der træffes passende foranstaltninger.

Osteomyelitis

I kliniske fase 3 ABSSSI-studier blev der indberettet flere tilfælde af osteomyelitis i oritavancin-armen end i vancomycin-armen (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på osteomyelitis efter administration af oritavancin. Alternativ antibakteriel behandling skal iværksættes ved mistænkt eller diagnosticeret osteomyelitis.

Absces

I de kliniske fase 3-studier blev der rapporteret lidt flere tilfælde af debuterende abscesser i oritavancin-armen end i vancomycin-armen (hhv. 4,6 % vs. 3,4 %) (se pkt. 4.8). Ved debuterende abscesser skal der træffes passende foranstaltninger.

Begrænsninger i kliniske data

I de to større ABSSSI-studier var de behandlede infektionstyper begrænset til cellulitis, abscesser og sårinfektioner. Der er ikke undersøgt andre typer infektioner. Der er begrænsede erfaringer fra kliniske studier hos patienter med bakteriæmi, perifer vaskulær sygdom eller neutropeni, hos patienter med nedsat immunforsvar, hos patienter over 65 år, hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt med infektioner forårsaget af *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der metaboliseres vha. CYP

Der blev gennemført et screeningsstudie af interaktion mellem lægemidler hos raske frivillige (n=16) til vurdering af samtidig administration af en enkelt dosis oritavancin 1.200 mg med probesubstrater for flere CYP-enzymmer. Det blev påvist, at oritavancin var en uspecifik, svag hæmmer (CYP2C9 og CYP2C19) eller en svag inducer (CYP3A4 og CYP2D6) af flere CYP-isoformer.

Oritavancin skal administreres med forsigtighed sammen med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, der hovedsageligt metaboliseres vha. af de påvirkede CYP-enzymmer (f.eks. warfarin), eftersom samtidig administration kan øge (f.eks. for CYP2C9-substrater) eller reducere (f.eks. for CYP2D6-substrater) koncentrationen af lægemidlet med det smalle terapeutiske område. Patienter bør monitoreres tæt for tegn på toksicitet eller manglende virkning, hvis de har fået oritavancin, mens de får et potentielt interagerende lægemiddel (f.eks. bør patienter monitoreres for blødning, hvis de får oritavancin og warfarin samtidig) (se pkt. 4.4). Et studie til vurdering af lægemiddelinteraktion mellem en enkeltdosis oritavancin på 1.200 mg og en enkeltdosis warfarin, hvad angår S-warfarins farmakokinetik, blev gennemført hos 36 raske forsøgspersoner. S-warfarins farmakokinetik blev vurderet efter en enkeltdosis warfarin på 25 mg givet alene eller administreret samtidigt med eller 24 eller 72 timer efter indgift af en enkeltdosis oritavancin på 1.200 mg. Resultaterne viste, at oritavancin ikke havde nogen indvirkning på S-warfarins AUC og C_{maks} .

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorieprøver (se pkt. 4.3 og 4.4)

Oritavancin binder til og forhindrer virkningen af de fosfolipidreagenser, der aktiverer koagulationen i almindeligt anvendte koagulationsanalyser på laboratoriet. De oritavancinkoncentrationer, der findes i blodet efter administration af en dosis på 1.200 mg, kan give falsk forhøjede værdier i visse laborietest (se tabel 2).

Tabel 2: Koagulationstest, der påvirkes af oritavancin

Test	Påvirkningens varighed
Protrombintid (PT)	Op til 12 timer
International normaliseret ratio (INR)	Op til 12 timer
Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)	Op til 120 timer
Aktiveret koagulationstid (ACT)	Op til 24 timer
Silica-aktiveret koagulationstid (SCT)	Op til 18 timer
Fortyndet Russell Viper venom-tid (DRVVT)	Op til 72 timer

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af oritavancin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tenkasi undgås under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med oritavancin.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at oritavancin udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det er ukendt, om oritavancin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tenkasi skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist evidens for nedsat fertilitet på grund af oritavancin ved de højeste administrerede koncentrationer. Der er dog ingen data om oritavancins virkning på human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tenkasi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed, og dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ($\geq 5\%$) var kvalme, overfølsomhedsreaktioner, reaktioner på infusionsstedet og hovedpine. Den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning var cellulitis (1,1 %). De hyppigst rapporterede årsager til seponering var cellulitis (0,4 %) og osteomyelitis (0,3 %). Kvindelige patienter rapporterede bivirkninger hyppigere end mandlige patienter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i forbindelse med oritavancin fra de puljede kliniske fase 3 ABSSI-studier med en enkelt dosis oritavancin er anført efter organsystemklasse i nedenstående tabel.

Hyppigheder er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Bivirkningshyppighed efter organsystemklasse

Organsystemklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Almindelig	Cellulitis, absces (ekstremiteter og subkutan)
	Ikke almindelig	Osteomyelitis
Blod og lymfesystem		
	Almindelig	Anæmi
	Ikke almindelig	Eosinofili, trombocytopeni
Immunsystemet		
	Ikke almindelig	Overfølsomhed (se pkt. 4.3 og 4.4), anafylaktisk reaktion
	Ikke kendt	Anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring		
	Ikke almindelig	Hypoglykæmi, hyperurikæmi
Nervesystemet		
	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Sjælden	Tremor*
Hjerte		
	Almindelig	Takykardi
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Ikke almindelig	Bronkospasme, hvæsen, dyspnø*
	Sjælden	Hypoksi*
Mave-tarm-kanalen		

	Almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, obstipation
	Ikke almindelig	Mavesmerter*
Lever og galdeveje		
	Almindelig	Abnorme leverfunktionsprøver (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT)
	Ikke almindelig	Forhøjet blodbilirubin
Hud og subkutane væv		
	Almindelig	Urticaria, hududslæt, pruritus
	Ikke almindelig	Leukocytoklastisk vaskulitis, angioødem, erytema multiforme, ansigtsrødme
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Almindelig	Myalgi
	Ikke almindelig	Tenosynovitis
	Sjælden	Rygsmarter*, nakkesmerter*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Almindelig	Reaktioner på infusionsstedet**
	Ikke almindelig	Brystsmerter*, pyreksi*
	Sjælden	Ubehag i brystet*, kuldegysninger*

* Disse reaktioner kan være infusionsrelaterede (se pkt. 4.4).

** Reaktioner på infusionsstedet inkluderer flebit på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet, ekstravasation, induration, pruritus, hududslæt, perifert ødem.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen hos pædiatriske patienter er baseret på ét forsøg, hvor 38 patienter i alderen 3 måneder til 18 år med mistanke om eller bekræftet grampositiv bakteriel infektion fik Tenkasi. Sikkerhedsprofilen hos disse 38 patienter svarede generelt til sikkerhedsprofilen, som blev observeret hos den voksne population. De følgende bivirkninger, som ikke er indberettet i tabel 3 for voksne patienter, er observeret hos blot én pædiatrisk patient: irritabilitet, forlænget QT på EKG (forbigående, asymptomatisk og ikke relateret til andre EKG-anomalier), *Clostridioides difficile*-kolitis (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I det kliniske program med 3.017 oritavancin-behandlede patienter var der ikke evidens for utilsigtet overdosering af oritavancin.

Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hæmodialyse. I tilfælde af overdosering skal der gives passende støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, glykopeptid-antibiotika, ATC-kode: J01XA05

Virkningsmekanisme

Oritavancin har 3 virkningsmekanismer: (I) hæmning af transglykosylationstrinnet (polymerisation) i cellevæggens biosyntese ved binding til stampeptidet i forstadiet til peptidoglycan, (II) hæmning af transpeptidationstrinnet (tværbinding) i cellevæggens biosyntese ved binding til cellevæggens peptidforbindende segmenter samt (III) forstyrrelse af bakteriemembranens integritet, hvilket fører til depolarisering, permeabilisering samt hurtig celledød.

Resistens

Gramnegative organismer er reelt resistente over for alle glykopeptider, herunder oritavancin.

Resistens over for oritavancin blev observeret *in vitro* hos vancomycin-resistente isolater af *Staphylococcus aureus*. Der er ingen kendt krydsresistens mellem oritavancin og non-glykopeptid-antibiotika.

Oritavancin udviser reduceret *in vitro*-aktivitet over for visse grampositive organismer af arten *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus*, der er reelt resistente over for glykopeptider.

Grænseværdier for følsomhedstests

MIC-grænseværdier (*Minimum inhibitory concentration*) fastsat af EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) er som følger:

Tabel 4: Følsomhedsinterpretive kriterier for oritavancin

Organismegruppe	MIC-grænseværdier (mg/l)	
	F ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
Streptokokker (gruppe A, B, C, G)	0,25	0,25
Streptokokker af viridans-gruppen (kun. <i>S. anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25

F=Følsom, R=Resistent

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Forholdet mellem arealet under koncentrationstidskurven (AUC) for oritavancin og MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) for den inficerende organisme er vist at være den parameter, der bedst korrelerer med virkningen.

Klinisk virkning over for specifikke patogener

Kliniske studier har påvist virkning over for følgende patogener, der var følsomme for oritavancin *in vitro*.

Grampositive mikroorganismer

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppe (inkl. *S. anginosus*, *S. intermedius*, og *S. constellatus*)

Antibakteriel virkning over for andre relevante patogener

Der er ikke påvist klinisk virkning over for følgende patogener, selvom *in vitro*-studier tyder på, at de ville være følsomme for oritavancin i fravær af erhvervede modstandsmekanismer:

- Gruppe G betahæmolytiske streptokokker
- *Clostridium perfringens*

- *Peptostreptococcus spp.*

Pædiatrisk population

Tenkasi er blevet evalueret hos pædiatriske patienter med ABSSSI i ét åbent fase 1-multicenterstudie med 38 patienter i alderen 3 måneder til < 18 år, som fik oritavancin. Formålet med studiet er at evaluere PK, sikkerhed og tolerabiliteten af intravenøs (i.v.) infusion med oritavancin hos patienter, hvor der er mistanke om eller bekræftet grampositiv bakteriel infektion, som de er i standard antibiotisk behandling for, eller hos patienter, der får perioperativ profylaktisk antibiotisk behandling. Det primære endepunkt er området under plasmakoncentrationskurven (AUC); de sekundære endepunkter er bl.a. sikkerhedsvurdering og andre PK-parametre.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tenkasi i den pædiatriske population på 0 til <3 måneder ved behandling af akutte bakterielle infektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oritavancin udviser lineær farmakokinetik ved en dosis på op til 1.200 mg. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) maksimale oritavancin-koncentration ($C_{\text{maks.}}$) og AUC_{0-72} hos patienter med ABSSSI, som fik en enkelt 1.200 mg dosis, er hhv. 112 ($\pm$ 34.5) $\mu\text{g/ml}$ og 1.470 ($\pm$ 582) $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

Fordeling

Oritavancin er ca. 85 % bundet til humane plasmaproteiner. Ud fra populations-PK-analysen beregnes populationens gennemsnitlige totale fordelingsvolumen at være ca. 87,6 l, hvilket er tegn på, at oritavancin i udstrakt grad fordeles i vævet.

Eksponeringen (AUC_{0-24}) af oritavancin i væsken i blærer på huden var 20 % af eksponeringen i plasma efter en enkelt dosis på 800 mg hos raske patienter.

Biotransformation

Der blev ikke observeret metabolitter i plasma eller galde hos hhv. oritavancin-behandlede hunde og rotter. Desuden indicerede *in vitro*-studier i humane lever-mikrosomer, at oritavancin ikke metaboliseres.

Elimination

Der er ikke gennemført et massebalancestudie hos mennesker. Hos mennesker kunne mindre end 1-5 % af dosis måles som uomdannet aktivt stof i hhv. fæces og urin efter 2 ugers indsamling, hvilket er tegn på, at oritavancin udskilles langsomt og uomdannet.

Oritavancins gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid i plasma er 245 timer (14,9 % CV) baseret på en populations-PK-analyse hos patienter med akutte bakterielle hudinfektioner, som fik en enkelt dosis på 1.200 mg. Populationens gennemsnitlige totale clearance er beregnet til 0,445 l/t (27,2 % CV).

I en populations-PK-analyse blev der identificeret et forhold mellem højde og clearance, hvor clearance øgedes i takt med stigende højde. Dosisjustering på basis af højde er ikke nødvendig.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Oritavancins farmakokinetik efter en enkelt dosis blev undersøgt i ABSSSI fase 3-studier hos patienter med normal nyrefunktion [$\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min.}$ ($n=213$)], let nedsat nyrefunktion [$\text{CrCL} 60-89 \text{ ml/min.}$

(n=59)], moderat nedsat nyrefunktion [CrCL 30-59 ml/min. (n=22)] og svært nedsat nyrefunktion [CrCL <30 ml/min. (n=3)]. En populationsfarmakokinetisk analyse indicerede, at nedsat nyrefunktion ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin. Der er ikke gennemført specifikke studier med dialysepatienter.

Justering af oritavancindosis er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Derimod er der ikke tilstrækkelige data vedrørende svært nedsat nyrefunktion til at anbefale en dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Oritavancins farmakokinetik blev vurderet i et studie hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, n=20) og sammenlignet med raske patienter (n=20) matchet med hensyn til køn, alder og vægt. Der var ingen relevante ændringer i oritavancins farmakokinetik hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Justering af oritavancindosis er ikke nødvendig hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Oritavancins farmakokinetik er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Virkninger af alder, vægt, køn and etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analyse fra ABSSSI fase 3-studierne med en enkelt dosis til patienter indicerede, at køn, alder, vægt eller etnicitet ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin. Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse underpopulationer.

Pædiatrisk population

En kompartmentel populations-PK-analyse viste, at en dosis på 15 mg/kg producerede en gennemsnitlig modelbaseret AUC₀₋₇₂ som lå inden for målintervallet for voksne (965-2.095 µg•t/ml) for alle simulerede pædiatriske grupper fra 3 måneder til <18 år (se tabel 5).

Tabel 5: Modelbaserede farmakokinetiske parametre for oritavancin [gennemsnit (SD)] for børn og voksne ved en populations-PK-analyse

<i>Population</i>	<i>AUC₀₋₇₂ (µg•t/ml)</i> Gennemsnit (SD)	<i>C_{max} (µg/ml)</i> Gennemsnit (SD)
Voksne	1.530 (565)	138 (31,7)
12 til <18 år	2.065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 til <12år	1.766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 til <6 år	1.556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Fra 3 måneder til <2 år	1.456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Den primære bivirkning ved administration af oritavancin til rotter og hunde var en dosisrelateret akkumulering af eosinofile granulater i vævsmakrofager, herunder hepatocytter, kortikale nyreepitelceller, binyreceller og makrofager i retikulo-endotelialsystemet. Eosinofile granulater forekom ikke efter administration af en enkelt dosis og påvirkede ikke i væsentlig grad den medfødte makrofagfunktion *in vitro* på intracellulært plan, der kan forventes efter en enkelt dosis på 1.200 mg.

Moderate, dosisrelaterede stigninger i leverenzymmer (ALAT og ASAT) blev observeret hos rotter og hunde og blev påvist at være reversible ved seponering af behandlingen. Biokemiske ændringer associeret til nyrefunktionen, herunder fald i urinspecifik massefylde og pH, samt små stigninger i BUN og sporadiske stigninger i kreatinin fandtes hos både rotter og hunde efter 2 ugers behandling. Der blev observeret ekstramedullær hæmatopoiese i milten hos rotter. Dette histopatologiske fund var korreleret til en forstørret og tungere milt. Eksponeringen hos rotter ved NOAEL (*No Observed*

Adverse Effect Level) var mindre til kun lidt højere end eksponeringen hos mennesker baseret på AUC.

Histaminlignende infusionsreaktioner, der opstod straks eller kort tid efter administration af oritavancin, forekom hos både rotter og hunde. Disse reaktioner var forbundet med mortalitet ved lavere doser hos hanrotter end hos hunrotter i studier med en enkelt dosis. Der blev dog ikke observeret samme kønsrelaterede forskelle hos andre arter. Studier hos nyfødte rotter og hunde i 30 dage viste samme vævsvirkninger som dem, der ses hos voksne dyr, herunder følsomhed for oritavancin-medierede histaminlignende infusionsreaktioner. Mortalitet blev observeret hos nyfødte rotter ved lidt lavere dosisniveauer end hos voksne.

Et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-tests af det genotoksiske potentiale viste ingen klinisk relevante resultater. Der er ikke udført levetidsstudier hos dyr med henblik på vurdering af oritavancins karcinogenicitet.

Når oritavancin blev administreret intravenøst i doser på op til 30 mg/kg, påvirkede det ikke han- og hunrotters fertilitet eller reproduktionsevne. Studier med drægtige rotter og kaniner indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Der var ingen evidens for transplacental overførsel af oritavancin hos drægtige rotter. Eksponeringen hos rotter ved NOEL var mindre til kun lidt højere end eksponeringen hos mennesker baseret på AUC.

Efter en enkelt intravenøs infusion til diegivende rotter blev radioaktivt mærket [¹⁴C]oritavancin udskilt i mælk og absorberet af diende unger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Phosphorsyre (til regulering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Natriumchloridinfusionsvæske må ikke bruges til fortynding, da det er uforlideligt med oritavancin 400 mg dosisstyrken og kan forårsage udfældning af lægemidlet. Derfor bør der ikke tilsættes andre stoffer, additiver eller andre lægemidler blandet i en natriumchloridopløsning til intravenøs brug til oritavancin hætteglas til engangsbrug eller infunderes samtidig via samme i.v.-slange eller via en fælles i.v.-port. Desuden kan lægemidler med en basisk eller neutral pH være uforlidelige med oritavancin (se pkt. 6.6).

6.3 Opbevaringstid

4 år

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede koncentrat skal straks fortyndes yderligere i en i.v.-infusionspose med glucose 50 mg/ml (5 %).

Efter fortynding

Den fortyndede infusionsvæske skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt

ikke overskride 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C efter fortynding i en intravenøs infusionspose med glucose 5 %.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml type 1-hætteglas af glas til engangsbrug med gummiprop og afrivningshætte af aluminium.

3 enkelte hætteglas er pakket i en karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Tenkasi bør klargøres med aseptisk teknik.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker.

Følg den anbefalede instruktion for hvert lægemiddel nøje.

3 Tenkasi 400 mg hætteglas skal rekonstitueres og fortyndes for at klargøre en enkelt 1.200 mg i.v.-dosis til engangsbrug.

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæske og det resulterende koncentrat fortyndes i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % før anvendelse. Både det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske skal være en klar, farveløs til lysegul opløsning. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler efter rekonstitution.

Voksne

Rekonstitution:

- 40 ml sterilt vand til injektionsvæske tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hvert hætteglas og få et koncentrat på 10 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte sterilt vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.
- Hvert hætteglas bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt pulver er helt opløst i koncentratet.

Fortynding: 3 rekonstituerede hætteglas skal fortyndes for at administrere en enkelt intravenøs infusion på 1.200 mg. Kun en i.v.-pose med glucose 5 % må bruges til fortynding. Brug ikke natriumchloridinfusionsvæske til fortynding (se pkt. 6.2).

Fortynding:

- Træk 120 ml op fra en 1.000 ml i.v.-pose med glucose 5 % og kassér det.
- Træk 40 ml fra hver af de 3 rekonstituerede hætteglas og sæt det til i.v.-posen med glucose 5 %, så posens volumen er på 1.000 ml. Dette giver en koncentration på 1,2 mg oritavancin/ml. Der skal bruges poser af PP (polypropylen) eller PVC (polyvinylchlorid) til klargøring af infusionsvæsken.

Anvendelse hos den pædiatriske population (i alderen 3 måneder til <18 år)

Beregn den påkrævede dosis oritavancin ud fra patientens kropsvægt (én enkelt infusion på 15 mg/kg administreret intravenøst over 3 timer).

Fastlæg antallet af hætteglas med oritavancin, der kræves til patienten (hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 400 mg oritavancin).

Rekonstitution:

- 40 ml vand til injektionsvæske tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hvert hætteglas og få et koncentrat på 10 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.
- Hvert hætteglas bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt pulver er helt opløst i koncentratet.

Dilution: Kun en i.v.-pose med glucose 5 % må bruges til fortynding. Brug ikke natriumchloridinfusionsvæske til fortynding (se pkt. 6.2).

Dilution:

Træk den nødvendige mængde oritavancin op med en steril sprøjte og tilsæt det i i.v.-posen med steril glucose 5 % (se relevant eksempel under pkt. 6). Størrelsen på i.v.-posen bestemmes ud fra den samlede administrerede mængde. En sprøjtepumpe kan anvendes til små mængder.

Tabel 6: 15 mg/kg oritavancin: infusion over 3 timer (koncentration på 1,2 mg/ml)

Patientens vægt (kg)	Beregnet dosis oritavancin (mg)	Samlet infusionsmængde (ml)	Mængde rekonstitueret oritavancin (ml)	Mængde glucose 5 %, som tilsættes i.v.-posen (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

Beregninger

1) Anvend patientens aktuelle vægt – AFRUND KUN TIL NÆRMESTE HELE TAL

2) Dosis: vægt (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maksimalt 1.200 mg)

3) Samlet infusionsmængde: dosis (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Mængde rekonstitueret oritavancin: dosis (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) Mængde glucose 5 %, der tilsættes i.v.-posen: samlet infusionsmængde (C) – mængde rekonstitueret oritavancin (D) = _____ ml

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Der henvises til Tenkasi 1.200 mg for relevante oplysninger om det andet lægemiddel med oritavancin.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19/03/2015
Dato for seneste fornyelse: 13/01/2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

LÆGEMIDLETS NAVN

Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 1.200 mg oritavancin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 30 mg oritavancin.

Efter fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske 4,8 mg oritavancin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2.400 mg hydroxypropylbetadex.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite eller lyserødt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tenkasi er indiceret til behandling af akutte bakterielle infektioner i hud og hudstrukturer (ABSSSI, *acute bacterial skin and skin structure infections*) hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

1.200 mg administreret som en enkelt dosis ved intravenøs infusion over 1 time.

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter ≥65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er meget begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion havde ikke nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin (se pkt. 5.2), dog skal der udvises forsigtighed ved ordinerings af oritavancin til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hæmodialyse. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD) elimineres næsten udelukkende gennem nyrerne via glomerulær filtration. Farmakokinetikken hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke blevet vurderet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) (se pkt. 5.2). Farmakokinetikken for oritavancin hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ikke vurderet; men ud fra de farmakokinetiske parametre forventes svært nedsat leverfunktion ikke have nogen indvirkning på eksponering for oritavancin. Der er således ikke behov for at regulere dosis, selvom der skal udvises forsigtighed ved ordinerings af oritavancin til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Pædiatrisk population

Oritavancins sikkerhed og virkning hos børn og unge (<18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker.

Følg den anbefalede dosering nøje (se pkt. 4.2) og instruktionerne vedrørende rekonstitution og fortynding af Tenkasi 1.200 mg før administration (se pkt. 6.6).

Hætteglasset på 1.200 mg skal først rekonstitueres med 40 ml sterilt vand til injektionsvæske. Den rekonstituerede opløsning skal trækkes op og tilsættes en 250 ml i.v.-pose med 5 % glucose eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning, til intravenøs infusion over 1 time (se pkt. 6.2 og 6.6).

Der henvises til Tenkasi 400 mg for relevante oplysninger om det andet lægemiddel med oritavancin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Intravenøs administration af ufraktioneret heparinnatrium er kontraindiceret i 120 timer (5 dage) efter administration af oritavancin, fordi testresultater for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan være falsk forhøjede i op til 120 timer efter administration af oritavancin (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner og anafylaktisk shock i forbindelse med brug af oritavancin. Hvis der forekommer en akut overfølsomhedsreaktion under en oritavancininfusion, skal infusionen straks afbrydes og passende støttende behandling iværksættes.

Der findes ingen data om krydsreaktivitet mellem oritavancin og andre glykopeptider, herunder vancomycin. Før anvendelse af oritavancin er det vigtigt at forhøre sig omhyggeligt om tidligere overfølsomhedsreaktioner på glykopeptider (f.eks. vancomycin, telavancin). På grund af mulighed for krydsallergi skal patienter med overfølsomhed over for glykopeptider i anamnesen monitoreres omhyggeligt under og efter infusionen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Oritavancin gives via intravenøs infusion over 1 time for at minimere risiko for infusionsrelaterede reaktioner. Intravenøse infusioner af oritavancin kan forårsage reaktioner som f.eks. hudrødmen på overkroppen, urticaria, pruritus og/eller hududslæt. Der er observeret infusionsrelaterede reaktioner karakteriseret ved brystmerter, ubehag i brystet, kuldegysninger, tremor, rygsmerter, nakkesmerter, dyspnø, hypoksi, mavesmerter og feber ved brug af oritavancin, herunder efter administration af mere end en dosis oritavancin under et enkelt behandlingsforløb. Hvis der opstår reaktioner, kan disse symptomer ophøre ved at standse infusionen eller sætte infusionshastigheden ned (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Det opløselighedsfremmende stof HPβCD udskilles i urinen. Clearance af HPβCD kan være nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den kliniske signifikans af dette fund er ukendt.

Behov for supplerende antibakterielle midler

Oritavancin virker kun på grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om gramnegative og/eller visse anaerobe bakterier, skal oritavancin administreres sammen med et eller flere passende antibakterielle midler.

Samtidig brug af warfarin

Det er vist, at oritavancin forlænger protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR) kunstigt i op til 12 timer, således at monitorering af warfarins antikoagulerende virkning er upålidelig i op til 12 timer efter en dosis oritavancin.

Interferens med koagulationsanalyser

Det er vist, at oritavancin påvirker visse koagulationsanalyser i laboratoriet (se pkt. 4.3 og 4.5). Det er vist, at oritavancin-koncentrationer, der findes i blodet hos patienter efter administration af en enkelt dosis, medfører kunstig forlængelse af:

- aPTT i op til 120 timer
- PT og INR i op til 12 timer
- Aktiveret koagulationstid (ACT) i op til 24 timer
- Silica-aktiveret koagulationstid (SCT) i op til 18 timer, og
- Fortyndet Russell Viper venom-test (DRVVT) i op til 72 timer.

Disse virkninger skyldes, at oritavancin binder til og forhindrer virkningen af de fosfolipidreagenser, der aktiverer koagulationen i almindeligt anvendte koagulationsanalyser på laboratoriet. Det kan overvejes at anvende en ikke-fosfolipid-afhængig koagulationstest, som f.eks. en faktor Xa-analyse (kromogen) eller en alternativ antikoagulant, der ikke kræver aPTT-monitorering, til patienter, hvor aPTT-monitorering er nødvendig inden for 120 timer efter oritavancin-dosering.

Kromogen faktor Xa-test, trombintid (TT)-test og testene til diagnosticering af heparin-induceret trombocytopeni (HIT) påvirkes ikke af oritavancin. Oritavancin 46,6 µg/ml påvirkede ikke en test for aktiveret protein C-resistens (APCR) *in vitro*, hvilket tyder på, at sandsynligheden for, at oritavancin vil interferere med denne test, er lav. APCR-testen er imidlertid en fosfolipid-baseret test, og det kan ikke udelukkes, at de højere oritavancinkoncentrationer, der kan forekomme ved klinisk anvendelse, kan påvirke denne test.

Oritavancin havde ingen indvirkning på koagulationssystemet i ikke-kliniske og kliniske *in vivo*-studier.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Der er indberettet antibakteriel-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis af varierende sværhedsgrad fra let til livstruende diarré i forbindelse med oritavancin. Det er derfor vigtigt at

overveje denne diagnose hos patienter, der debuterer med diarré efter administration af oritavancin (se pkt. 4.8). Supportive foranstaltninger samt administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* skal overvejes under disse omstændigheder.

Superinfektion

Anvendelse af antibakterielle lægemidler kan øge risikoen for overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis superinfektion forekommer, skal der træffes passende foranstaltninger.

Osteomyelitis

I kliniske fase 3 ABSSSI-studier blev der indberettet flere tilfælde af osteomyelitis i oritavancin-armen end i vancomycin-armen (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på osteomyelitis efter administration af oritavancin. Alternativ antibakteriel behandling skal iværksættes ved mistænkt eller diagnosticeret osteomyelitis.

Absces

I de kliniske fase 3-studier blev der rapporteret lidt flere tilfælde af debuterende abscesser i oritavancin-armen end i vancomycin-armen (hhv. 4,6 % vs. 3,4 %) (se pkt. 4.8). Ved debuterende abscesser skal der træffes passende foranstaltninger.

Begrænsninger i kliniske data

I de to større ABSSSI-studier var de behandlede infektionstyper begrænset til cellulitis, abscesser og sårinfektioner. Der er ikke undersøgt andre typer infektioner. Der er begrænsede erfaringer fra kliniske studier hos patienter med bakteriæmi, perifer vaskulær sygdom eller neutropeni, hos patienter med nedsat immunforsvar, hos patienter over 65 år, hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt med infektioner forårsaget af *Streptococcus pyogenes*.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2.400 mg hydroxypropylbetadex i hvert hætteglas svarende til 9,6 mg/ml.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der metaboliseres vha. CYP

Der blev gennemført et screeningsstudie af interaktion mellem lægemidler hos raske frivillige (n=16) til vurdering af samtidig administration af en enkelt dosis oritavancin 1.200 mg med probesubstrater for flere CYP-enzymers. Det blev påvist, at oritavancin var en uspecifik, svag hæmmer (CYP2C9 og CYP2C19) eller en svag inducer (CYP3A4 og CYP2D6) af flere CYP-isoformer.

Oritavancin skal administreres med forsigtighed sammen med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, der hovedsageligt metaboliseres vha. af de påvirkede CYP-enzymers (f.eks. warfarin), eftersom samtidig administration kan øge (f.eks. for CYP2C9-substrater) eller reducere (f.eks. for CYP2D6-substrater) koncentrationen af lægemidlet med det smalle terapeutiske område. Patienter bør monitoreres tæt for tegn på toksicitet eller manglende virkning, hvis de har fået oritavancin, mens de får et potentielt interagerende lægemiddel (f.eks. bør patienter monitoreres for blødning, hvis de får oritavancin og warfarin samtidig) (se pkt. 4.4). Et studie til vurdering af lægemiddelinteraktion mellem en enkeltdosis oritavancin på 1.200 mg og en enkeltdosis warfarin, hvad angår S-warfarins farmakokinetik, blev gennemført hos 36 raske forsøgspersoner. S-warfarins farmakokinetik blev vurderet efter en enkeltdosis warfarin på 25 mg givet alene eller administreret samtidigt med eller 24 eller 72 timer efter indgift af en enkeltdosis oritavancin på 1.200 mg. Resultaterne viste, at oritavancin ikke havde nogen indvirkning på S-warfarins AUC og C_{maks}.

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorieprøver (se pkt. 4.3 og 4.4)

Oritavancin binder til og forhindrer virkningen af de fosfolipidreagenser, der aktiverer koagulationen i almindeligt anvendte koagulationsanalyser på laboratoriet. De oritavancinkoncentrationer, der findes i blodet efter administration af en dosis på 1.200 mg, kan give falsk forhøjede værdier i visse laboratorietest (se tabel 1).

Tabel 1: Koagulationstest, der påvirkes af oritavancin

Test	Påvirkningens varighed
Protrombintid (PT)	Op til 12 timer
International normaliseret ratio (INR)	Op til 12 timer
Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)	Op til 120 timer
Aktiveret koagulationstid (ACT)	Op til 24 timer
Silica-aktiveret koagulationstid (SCT)	Op til 18 timer
Fortyndet Russell Viper venom-tid (DRVVT)	Op til 72 timer

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af oritavancin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tenkasi undgås under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med oritavancin.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at oritavancin udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det er ukendt, om oritavancin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tenkasi skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist evidens for nedsat fertilitet på grund af oritavancin ved de højeste administrerede koncentrationer. Der er dog ingen data om oritavancins virkning på human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tenkasi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed, og dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ($\geq 5\%$) var kvalme, overfølsomhedsreaktioner, reaktioner på infusionsstedet og hovedpine. Den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning var cellulitis (1,1 %). De hyppigst rapporterede årsager til seponering var cellulitis (0,4 %) og osteomyelitis (0,3 %). Kvindelige

patienter rapporterede bivirkninger hyppigere end mandlige patienter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i forbindelse med oritavancin fra de puljede kliniske fase 3 ABSSSI-studier med en enkelt dosis oritavancin er anført efter organsystemklasse i nedenstående tabel.

Hyppigheder er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkningshyppighed efter organsystemklasse

Organsystemklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Almindelig	Cellulitis, absces (ekstremiteter og subkutan)
	Ikke almindelig	Osteomyelitis
Blod og lymfesystem		
	Almindelig	Anæmi
	Ikke almindelig	Eosinofili, trombocytopeni
Immunsystemet		
	Ikke almindelig	Overfølsomhed (se pkt. 4.3 og 4.4), anafylaktisk reaktion
	Ikke kendt	Anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring		
	Ikke almindelig	Hypoglykæmi, hyperurikæmi
Nervesystemet		
	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Sjælden	Tremor*
Hjerte		
	Almindelig	Takykardi
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Ikke almindelig	Bronkospasme, hvæsen, dyspnø*
	Sjælden	Hypoksi*
Mave-tarm-kanalen		
	Almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, obstipation
	Ikke almindelig	Mavesmerter*
Lever og galdeveje		
	Almindelig	Abnorme leverfunktionsprøver (forhøjet ALAT, forhøjet ASAT)
	Ikke almindelig	Forhøjet blodbilirubin
Hud og subkutane væv		
	Almindelig	Urticaria, hududslæt, pruritus
	Ikke almindelig	Leukocytoklastisk vaskulitis, angioødem, erytema multiforme, ansigtsrødme
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Almindelig	Myalgi
	Ikke almindelig	Tenosynovitis
	Sjælden	Rygsmarter*, nakkesmerter*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Almindelig	Reaktioner på infusionsstedet**
	Ikke almindelig	Brystsmerter*, pyreksi*
	Sjælden	Ubehag i brystet*, kuldegysninger*

* Disse reaktioner kan være infusionsrelaterede (se pkt. 4.4).

****** Reaktionen på infusionsstedet inkluderer flebit på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet, ekstravasation, induration, pruritus, hududslæt, perifert ødem.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).**

4.9 Overdosering

I det kliniske program med 3.017 oritavancin-behandlede patienter var der ikke evidens for utilsigtet overdosering af oritavancin.

Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hæmodialyse. I tilfælde af overdosering skal der gives passende støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, glykopeptid-antibiotika, ATC-kode: J01XA05

Virkningsmekanisme

Oritavancin har 3 virkningsmekanismer: (I) hæmning af transglykosylationstrinnet (polymerisation) i cellevæggens biosyntese ved binding til stampeptidet i forstadiet til peptidoglycan, (II) hæmning af transpeptidationstrinnet (tværbinding) i cellevæggens biosyntese ved binding til cellevæggens peptidforbindende segmenter samt (III) forstyrrelse af bakteriemembranens integritet, hvilket fører til depolarisering, permeabilisering samt hurtig celledød.

Resistens

Gramnegative organismer er reelt resistente over for alle glykopeptider, herunder oritavancin.

Resistens over for oritavancin blev observeret *in vitro* hos vancomycin-resistente isolater af *Staphylococcus aureus*. Der er ingen kendt krydsresistens mellem oritavancin og non-glykopeptid-antibiotika.

Oritavancin udviser reduceret *in vitro*-aktivitet over for visse grampositive organismer af arten *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus*, der er reelt resistente over for glykopeptider.

Grænseværdier for følsomhedstests

MIC-grænseværdier (*Minimum Inhibitory Concentration*) fastsat af EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) er som følger:

Tabel 3: Følsomhedsinterpretive kriterier for oritavancin

Organismegruppe	MIC-grænseværdier (mg/l)	
	F ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
Streptokokker (gruppe A, B, C, G)	0,25	0,25
Streptokokker af viridans-gruppen (kun. <i>S. anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25

F=Følsom, R=Resistent

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Forholdet mellem arealet under koncentrationstidskurven (AUC) for oritavancin og MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) for den inficerende organisme er vist at være den parameter, der bedst korrelerer med virkningen.

Klinisk virkning over for specifikke patogener

Kliniske studier har påvist virkning over for følgende patogener, der var følsomme for oritavancin *in vitro*.

Grampositive mikroorganismer

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppe (inkl. *S. anginosus*, *S. intermedius*, og *S. constellatus*)

Antibakteriel virkning over for andre relevante patogener

Der er ikke påvist klinisk virkning over for følgende patogener, selvom *in vitro*-studier tyder på, at de ville være følsomme for oritavancin i fravær af erhvervede modstandsmekanismer:

- Gruppe G betahæmolytiske streptokokker
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tenkasi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akutte bakterielle infektioner i hud og hudstrukturer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oritavancin udviser lineær farmakokinetik ved en dosis på op til 1.200 mg.

De gennemsnitlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre for produkter indeholdende oritavancin (Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning) hos patienter med ABSSSI, som fik en enkelt 1.200 mg dosis vises i tabel 4.

Tabel 4: Gennemsnitlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametre efter en enkelt 1.200 mg dosis Tenkasi med Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, ved intravenøs infusion over 1 time (N = 50) og Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, ved intravenøs infusion over 3 timer (N = 50) hos patienter med ABSSSI

Farmakokinetiske parametre	Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (1 time) Gennemsnit (± SD)	Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (3 timer) Gennemsnit (± SD)
$C_{maks.}$ (µg/ml)	148 (± 43,0)	112 (± 34,5)
AUC_{0-72} (h•µg/ml)	1.460 (± 511)	1.470 (± 582)

$C_{maks.}$, maksimum plasmakoncentration, AUC_{0-72} , arealet under plasmakoncentrationstidskurven fra tiden nul til 72 timer, SD (standardafvigelse).

Bemærk: For Tenkasi 400 mg henviser data til administrationen af 3 hætteglas x 400 mg.

Fordeling

Oritavancin er ca. 85 % bundet til humane plasmaproteiner. Ud fra populations-PK-analysen beregnes populationens gennemsnitlige totale fordelingsvolumen at være ca. 87,6 l, hvilket er tegn på, at oritavancin i udstrakt grad fordeles i vævet.

Eksponeringen (AUC_{0-24}) af oritavancin i væsken i blærer på huden var 20 % af eksponeringen i plasma efter en enkelt dosis på 800 mg hos raske patienter.

Biotransformation

Der blev ikke observeret metabolitter i plasma eller galde hos hhv. oritavancin-behandlede hunde og rotter. Desuden indicerede *in vitro*-studier i humane lever-mikrosomer, at oritavancin ikke metaboliseres.

Elimination

Der er ikke gennemført et massebalancestudie hos mennesker. Hos mennesker kunne mindre end 1-5 % af dosis måles som uomdannet aktivt stof i hhv. fæces og urin efter 2 ugers indsamling, hvilket er tegn på, at oritavancin udskilles langsomt og uomdannet.

Oritavancins gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid i plasma er 245 timer (14,9 % CV) baseret på en populations-PK-analyse hos patienter med akutte bakterielle hudinfektioner, som fik en enkelt dosis på 1.200 mg. Populationens gennemsnitlige totale clearance er beregnet til 0,445 l/t (27,2 % CV).

I en populations-PK-analyse blev der identificeret et forhold mellem højde og clearance, hvor clearance øgedes i takt med stigende højde. Dosisjustering på basis af højde er ikke nødvendig.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Oritavancins farmakokinetik efter en enkelt dosis blev undersøgt i ABSSSI fase 3-studier hos patienter med normal nyrefunktion [$CrCL \geq 90$ ml/min. (n=213)], let nedsat nyrefunktion [$CrCL$ 60-89 ml/min. (n=59)], moderat nedsat nyrefunktion [$CrCL$ 30-59 ml/min. (n=22)] og svært nedsat nyrefunktion [$CrCL < 30$ ml/min. (n=3)]. En populationsfarmakokinetisk analyse indicerede, at nedsat nyrefunktion ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin. Der er ikke gennemført specifikke studier med dialysepatienter.

Justering af oritavancindosis er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Derimod er der ikke tilstrækkelige data vedrørende svært nedsat nyrefunktion til at anbefale en dosisjustering.

Hjælpestoffet hydroxypropylbetadex udskilles i urinen. Clearance af hydroxypropylbetadex kan være nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Oritavancins farmakokinetik blev vurderet i et studie hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, n=20) og sammenlignet med raske patienter (n=20) matchet med hensyn til køn, alder og vægt. Der var ingen relevante ændringer i oritavancins farmakokinetik hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Justering af oritavancindosis er ikke nødvendig hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Oritavancins farmakokinetik er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Virkninger af alder, vægt, køn and etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analyse fra ABSSSI fase 3-studierne med en enkelt dosis til patienter indicerede, at køn, alder, vægt eller etnicitet ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for oritavancin. Dosisjustering er ikke nødvendig hos disse underpopulationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Den primære bivirkning ved administration af oritavancin til rotter og hunde var en dosisrelateret akkumulering af eosinofile granulater i vævsmakrofager, herunder hepatocytter, kortikale nyreepitelceller, binyreceller og makrofager i retikulo-endotelialsystemet. Eosinofile granulater forekom ikke efter administration af en enkelt dosis og påvirkede ikke i væsentlig grad den medfødte makrofagfunktion *in vitro* på intracellulært plan, der kan forventes efter en enkelt dosis på 1.200 mg.

Moderate, dosisrelaterede stigninger i leverenzymen (ALAT og ASAT) blev observeret hos rotter og hunde og blev påvist at være reversible ved seponering af behandlingen. Biokemiske ændringer associeret til nyrefunktionen, herunder fald i urinspecifik massefylde og pH samt små stigninger i BUN og sporadiske stigninger i kreatinin fandtes hos både rotter og hunde efter 2 ugers behandling. Reversibel minimal tubulær vakuolær degenerering blev ligeledes observeret i nyrerne hos rotter på grund af en velkendt virkning af hydroxypropylbetadex i formuleringen. Der blev observeret ekstramedullær hæmatopoiese i milten hos rotter. Dette histopatologiske fund var korreleret til en forstørret og tungere milt. Eksponeringen hos rotter ved NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) var mindre til kun lidt højere end eksponeringen hos mennesker baseret på AUC.

Histaminlignende infusionsreaktioner, der opstod straks eller kort tid efter administration af oritavancin, forekom hos både rotter og hunde. Disse reaktioner var forbundet med mortalitet ved lavere doser hos hanrotter end hos hunrotter i studier med en enkelt dosis. Der blev dog ikke observeret samme kønsrelaterede forskelle hos andre arter. Studier hos nyfødte rotter og hunde i 30 dage viste samme vævsvirkninger som dem, der ses hos voksne dyr, herunder følsomhed for oritavancin-medierede histaminlignende infusionsreaktioner. Mortalitet blev observeret hos nyfødte rotter ved lidt lavere dosisniveauer end hos voksne.

Et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-tests af det genotoksiske potentiale viste ingen klinisk relevante resultater. Der er ikke udført levetidsstudier hos dyr med henblik på vurdering af oritavancins karcinogenicitet.

Når oritavancin blev administreret intravenøst i doser på op til 30 mg/kg, påvirkede det ikke han- og hunrotters fertilitet eller reproduktionsevne. Studier med drægtige rotter og kaniner indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Der var ingen evidens for transplacental overførsel af oritavancin hos drægtige rotter. Eksponeringen hos rotter ved NOAEL var mindre til kun lidt højere end eksponeringen hos mennesker baseret på AUC.

Efter en enkelt intravenøs infusion til diegivende rotter blev radioaktivt mærket [¹⁴C]oritavancin udskilt i mælk og absorberet af diende unger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Phosphorsyre (til regulering af pH)
Natriumhydroxid (til regulering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Lægemidler med en basisk eller neutral pH kan være uforlidelige med oritavancin (se pkt. 6.6). Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller opløsninger end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede koncentrat skal straks fortyndes yderligere i en i.v.-infusionspose med glucose 50 mg/ml (5 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid.

Efter fortynding

Den fortyndede infusionsvæske skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2-8 °C efter fortynding i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml type 1-hætteglas af glas til engangsbrug med gummiprop og afrivningshætte af aluminium.

1 enkelt hætteglas er pakket i én karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Tenkasi bør klargøres med aseptisk teknik.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker.

Følg den anbefalede instruktion for hvert lægemiddel nøje.

Hætteglasset med 1.200 mg Tenkasi skal rekonstitueres og fortyndes for at klargøre en enkelt 1.200 mg i.v.-dosis til engangsbrug. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæske og det resulterende koncentrat fortyndes i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid før anvendelse. Både det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske skal være en klar, farveløs til lyserød opløsning. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler efter rekonstitution.

Rekonstitution:

- 40 ml sterilt vand til injektionsvæske tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hætteglasset og få et koncentrat på 30 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte sterilt vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.
- Hætteglasset bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt pulver er helt opløst i koncentratet.

Fortynding: En i.v.-pose med glucose 5 % eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid skal bruges til fortynding.

Fortynding:

- Træk 40 ml op fra en 250 ml i.v.-pose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid og kassér det.
- Træk 40 ml op fra det rekonstituerede hætteglas og sæt det til i.v.-posen med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid, så posens volumen er på 250 ml. Dette giver en koncentration på 4,8 mg oritavancin/ml. Der skal bruges poser af PP (polypropylen) eller PVC (polyvinylchlorid) til klargøring af infusionsvæsken.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Der henvises til Tenkasi 400 mg for relevante oplysninger om det andet lægemiddel med oritavancin.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19/03/2015
Dato for seneste fornyelse: 13/01/2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
oritavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 400 mg oritavancin.
Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning, 1,2 mg oritavancin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol
Phosphorsyre (til regulering af pH)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat
oritavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

400 mg oritavancin (som diphosphat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol
Phosphorsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
oritavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 1.200 mg oritavancin.
Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning, 4,8 mg oritavancin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Phosphorsyre (til regulering af pH)
Natriumhydroxid (til regulering af pH)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat
oritavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1.200 mg oritavancin (som diphosphat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Phosphorsyre
Natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/989/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tenkasi 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning oritavancin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tenkasi
3. Sådan får du Tenkasi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tenkasi er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof oritavancin. Oritavancin er en type antibiotikum (et lipoglykopeptid-antibiotikum), der kan dræbe eller stoppe væksten af visse bakterier. Tenkasi anvendes til behandling af hudinfektioner og infektioner i underliggende væv. Det er beregnet til voksne og børn fra 3-månedersalderen.

Tenkasi kan kun anvendes til behandling af infektioner, der skyldes bakterier, der kaldes grampositive bakterier. Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om andre typer bakterier, vil din læge give dig andre passende antibiotika sammen med Tenkasi.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tenkasi

Du må ikke få Tenkasi

- hvis du er allergisk over for oritavancin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis det forventes, at du kan få brug for at få et blodfortyndende lægemiddel (ufraktioneret heparinnatrium) inden for 5 dage (120 timer) efter, du har fået Tenkasi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Tenkasi, hvis du:

- nogensinde har haft en allergisk reaktion på et andet glykopeptid antibiotikum (f.eks. vancomycin og telavancin)
- tidligere har fået svær diarré under eller efter behandling med antibiotika
- har eller har mistanke om at have en knogleinfektion, der skyldes bakterier (osteomyelitis). Din læge vil behandle dig efter behov
- har eller formodes at have en smertefuld ansamling pus i huden (absces). Din læge vil behandle dig i relevant omfang.

Intravenøse infusioner af Tenkasi kan give hudrødme på overkroppen, nældefeber, kløe og/eller hududslæt. Der er også observeret infusionsrelaterede reaktioner karakteriseret ved brystsmertesmerter,

ubehag i brystet, kuldegysninger, rysten (tremor), rygsmerter, nakkesmerter, kortåndethed, mavesmerter, feber og hovedpine, træthed, søvnighed, der kan være symptom på iltmangel i kroppens væv (hypoksi). Hvis du oplever disse typer reaktioner, kan lægen beslutte at standse infusionen eller nedsætte infusionshastigheden.

Tenkasi kan påvirke laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner (koagulerer), og kan give et falsk resultat af prøven.

Mens antibiotika, herunder også Tenkasi, bekæmper visse bakterier, kan det ske, at de ikke virker på andre bakterier eller svampe, som derfor kan blive ved med at vokse. Dette kaldes overvækst. Din læge vil følge dig, hvis dette sker, og behandle dig efter behov.

Når du har fået Tenkasi, kan du få en ny infektion et andet sted på huden. Lægen vil overvåge dig, hvis det sker, og behandle dig efter behov.

Børn og unge

Tenkasi bør ikke anvendes til børn under 3-månedersalderen. Anvendelsen af Tenkasi er endnu ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tenkasi

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Hvis du skal have et blodfortyndende lægemiddel, der kaldes ufraktioneret heparin, skal du fortælle det til lægen, hvis du har fået Tenkasi inden for de sidste 5 dage (120 timer).

Det er især vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin, der forhindrer blodet i at størkne (blodfortyndende lægemidler, der tages gennem munden, f.eks. blodfortyndende medicin med kumarin). Tenkasi kan påvirke laboratorietests eller hjemmetests til måling af, hvor godt dit blod størkner (INR), og derved medføre forkerte resultater op til 12 timer efter indgivelse.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få dette lægemiddel under graviditet, medmindre fordelene anses for at være større end risikoen for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tenkasi kan give svimmelhed, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan får du Tenkasi

Tenkasi fås som Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg. Forskellen på de to produkter er mængden af oritavancin i hvert hætteglas, infusionsvarigheden og instruktionen til klargøring før administration.

Din læge eller sygeplejerske vil med forsigtighed give dig Tenkasi 400 mg gennem et drop (infusion) i en blodåre.

Den anbefalede dosis Tenkasi til voksne er én enkelt infusion på 1.200 mg (svarende til 3 hætteglas med 400 mg), der gives i en blodåre i løbet af 3 timer.

Til børn på 3 måneder og ældre beregnes den anbefalede dosis Tenkasi ud fra kropsvægt og alder: én enkelt infusion på 15 mg pr. kg kropsvægt, der gives i en blodåre i løbet af 3 timer (maksimalt 1.200 mg). Se punkt 6 for yderligere oplysninger.

Hvis du har fået for meget Tenkasi

Din læge beslutter, hvordan du skal behandles, og vil bl.a. stoppe behandlingen og overvåge dig for tegn på skadelige virkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en reaktion på infusionen, herunder et eller flere af følgende symptomer:

- Rødme i ansigtet og på overkroppen, nældefeber, kløe og/eller hududslæt
- Hvæsende vejrtrækning
- Kortåndethed
- Hævelse omkring halsen eller under huden, der opstår i løbet af kort tid
- Rysten
- Hurtig eller svag puls
- Brystsmerter eller trykken for brystet
- Fald i blodtrykket (som kan gøre dig svag eller svimmel).

Sådanne reaktioner kan være livstruende.

Andre bivirkninger forekommer med følgende hyppigheder:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blodmangel (anæmi)
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kvalme eller opkastning
- Diarré
- Forstoppelse
- Smerter eller irritation, hvor injektionen blev givet
- Kløe, hududslæt
- Muskelsmerter
- Leveren producerer flere enzymer (påvises i blodprøver)
- Hurtig puls
- Forværring af infektionen eller ny infektion et andet sted på huden
- Hævet, rødt område på huden eller under huden, der føles varmt og ømt
- Ansamling af pus under huden.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet antal eosinofiler (en type hvide blodlegemer) end normalt (eosinofili)
- Lavt blodsukker
- Forhøjet urinsyre-niveau i blodet
- Forhøjet niveau af bilirubin (rødt galdefarvestof) i blodet
- Kraftigt udslæt
- Ansigtsrødme
- Betændelse omkring en sene (tenosynovitis)
- Knogleinfektion, der skyldes bakterier (osteomyelitis)
- Nedsat antal blodplader (under den normale nedre grænse – trombocytopeni).
- Mavesmerter
- Brystsmerter
- Feber
- Kortåndethed

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter)

- Hovedpine, træthed, søvnighed, der kan være symptomer på et lavt niveau af ilt i kroppens væv (hypoksi)
- Rygsmerter
- Nakkesmerter
- Kuldegysninger
- Rysten (tremor)

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger hos børn ligner dem, som ses hos voksne. De bivirkninger, som man kun har set hos børn, er: irritabilitet, ændringer i elektrokardiogrammet (forbigående, asymptomatisk og ikke forbundet med andre ændringer på elektrokardiogrammet), tarminfektion (*Clostridioides difficile*-kolitis).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Den fortyndede opløsning skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C for Tenkasi fortyndet i en i.v.-infusionspose med glucose 5 %.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tenkasi indeholder:

- Aktivt stof: oritavancin. Hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 400 mg oritavancin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol og phosphorsyre (til regulering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

- Tenkasi er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- Tenkasi er et hvid til offwhite pulver, leveret i et 50 ml hætteglas af glas.
- Tenkasi fås i kartoner med 3 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Tenkasi er beregnet til intravenøs (i.v.) administration, kun efter rekonstitution og fortynding.

Tenkasi skal klargøres med aseptisk teknik.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker. Følg den anbefalede instruktion for hvert lægemiddel nøje.

3 Tenkasi 400 mg hætteglas skal rekonstitueres og fortyndes for at klargøre en enkelt 1.200 mg i.v.-dosis til engangsbrug. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæske og det resulterende koncentrat fortyndes i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % før anvendelse. Både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede infusionsvæske skal være en klar, farveløs til lysegul opløsning. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler efter rekonstitution. Der skal anvendes aseptiske procedurer til klargøring af Tenkasi.

Voksne

3 Tenkasi 400 mg hætteglas skal rekonstitueres og fortyndes for at klargøre en 1.200 mg i.v.-dosis til engangsbrug.

Rekonstitution: Der skal anvendes aseptisk teknik til rekonstitution af 3 Tenkasi hætteglas, 400 mg.

- 40 ml sterilt vand til injektionsvæske skal tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hvert hætteglas og få et koncentrat på 10 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte sterilt vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.
- Hvert hætteglas bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt Tenkasi-pulver er helt opløst i koncentratet.

Den rekonstituerede opløsning bør straks fortyndes yderligere i en 5 mg/ml i.v.-infusionspose med glucose 5 %.

Fortynding: 3 rekonstituerede hætteglas skal fortyndes for at administrere en enkelt intravenøs infusion på 1.200 mg. Kun en i.v.-pose med glucose 5 % må bruges til fortynding.

Fortynding:

- Træk 120 ml op fra en 1.000 ml i.v.-pose og kassér det.
- Træk 40 ml fra hver af de 3 rekonstituerede hætteglas og sæt det til i.v.-posen med glucose 5 %, så posens volumen er på 1.000 ml. Dette giver en koncentration på 1,2 mg oritavancin/ml. Der skal bruges poser af PP (polypropylen) eller PVC (polyvinylchlorid) til klargøring af administrationen.

Anvendelse hos den pædiatriske population (i alderen 3 måneder til <18 år)

Beregn den påkrævede dosis oritavancin ud fra patientens kropsvægt (én enkelt infusion på 15 mg/kg administreret intravenøst over 3 timer).

Fastlæg antallet af hætteglas med oritavancin, der kræves til patienten (hvert hætteglas indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 400 mg oritavancin).

Rekonstitution:

- 40 ml vand til injektionsvæske tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hvert hætteglas og få et koncentrat på 10 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.
- Hvert hætteglas bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt pulver er helt opløst i koncentratet.

Fortynding: un en i.v.-pose med glucose 5 % må bruges til fortynding. Brug ikke natriumchloridinfusionsvæske til fortynding.

Fortynding:

Træk den nødvendige mængde oritavancin op med en steril sprøjte og tilsæt det i i.v.-posen med steril glucose 5 % (se relevant eksempel i tabel 1). Størrelsen på i.v.-posen bestemmes ud fra den samlede administrerede mængde. En sprøjtepumpe kan anvendes til små mængder.

Tabel 1: 15 mg/kg oritavancin: infusion over 3 timer (koncentration på 1,2 mg/ml)

Patientens vægt (kg)	Beregnet dosis oritavancin (mg)	Samlet infusionsmængde (ml)	Mængde rekonstitueret oritavancin (ml)	Mængde glucose 5 %, som tilsættes i.v.-posen (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

Beregninger

1) Anvend patientens aktuelle vægt – AFRUND KUN TIL NÆRMESTE HELE TAL

2) Dosis: vægt (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maksimalt 1.200 mg)

3) Samlet infusionsmængde: dosis (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Mængde rekonstitueret oritavancin: dosis (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) Mængde glucose 5 %, der skal tilsættes i.v.-posen: samlet infusionsmængde (C) – mængde rekonstitueret oritavancin (D) = _____ ml

Den fortyndede opløsning skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2-8 °C for Tenkasi fortyndet i en i.v.-infusionspose med glucose 5 %.

Indlægsseddel: Information til patienten

Tenkasi 1.200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning oritavancin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tenkasi
3. Sådan får du Tenkasi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tenkasi er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof oritavancin. Oritavancin er en type antibiotikum (et lipoglykopeptid-antibiotikum), der kan dræbe eller stoppe væksten af visse bakterier. Tenkasi anvendes til behandling af hudinfektioner og infektioner i underliggende væv. Det er kun beregnet til voksne.

Tenkasi kan kun anvendes til behandling af infektioner, der skyldes bakterier, der kaldes grampositive bakterier. Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om andre typer bakterier, vil din læge give dig andre passende antibiotika sammen med Tenkasi.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tenkasi

Du må ikke få Tenkasi

- hvis du er allergisk over for oritavancin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis det forventes, at du kan få brug for at få et blodfortyndende lægemiddel (ufraktioneret heparinnatrium) inden for 5 dage (120 timer) efter, du har fået Tenkasi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Tenkasi, hvis du:

- nogensinde har haft en allergisk reaktion på et andet glykopeptid antibiotikum (f.eks. vancomycin og telavancin)
- tidligere har fået svær diarré under eller efter behandling med antibiotika
- har eller har mistanke om at have en knogleinfektion, der skyldes bakterier (osteomyelitis). Din læge vil behandle dig efter behov
- har eller formodes at have en smertefuld ansamling pus i huden (absces). Din læge vil behandle dig i relevant omfang.

Intravenøse infusioner af Tenkasi kan give hudrødme på overkroppen, nældefeber, kløe og/eller hududslæt. Der er også observeret infusionsrelaterede reaktioner karakteriseret ved brystmerter,

ubehag i brystet, kuldegysninger, rysten (tremor), rygsmerter, nakkesmerter, kortåndethed, mavesmerter, feber og hovedpine, træthed, søvnighed, der kan være symptom på iltmangel i kroppens væv (hypoksi). Hvis du oplever disse typer reaktioner, kan lægen beslutte at standse infusionen eller nedsætte infusionshastigheden.

Tenkasi kan påvirke laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner (koagulerer), og kan give et falsk resultat af prøven.

Mens antibiotika, herunder også Tenkasi, bekæmper visse bakterier, kan det ske, at de ikke virker på andre bakterier eller svampe, som derfor kan blive ved med at vokse. Dette kaldes overvækst. Din læge vil følge dig, hvis dette sker, og behandle dig efter behov.

Når du har fået Tenkasi, kan du få en ny infektion et andet sted på huden. Lægen vil overvåge dig, hvis det sker, og behandle dig efter behov.

Børn og unge

Tenkasi bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tenkasi

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Hvis du skal have et blodfortyndende lægemiddel, der kaldes ufraktioneret heparin, skal du fortælle det til lægen, hvis du har fået Tenkasi inden for de sidste 5 dage (120 timer).

Det er især vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin, der forhindrer blodet i at størkne (blodfortyndende lægemidler, der tages gennem munden, f.eks. blodfortyndende medicin med kumarin). Tenkasi kan påvirke laboratorietests eller hjemmetests til måling af, hvor godt dit blod størkner (INR), og derved medføre forkerte resultater op til 12 timer efter indgivelse.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få dette lægemiddel under graviditet, medmindre fordelene anses for at være større end risikoen for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tenkasi kan give svimmelhed, hvilken kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Tenkasi indeholder cyclodextrin

Tenkasi 1.200 mg indeholder 2.400 mg hydroxypropylbetadex i hvert hætteglas svarende til 9,6 mg/ml.

3. Sådan får du Tenkasi

Tenkasi fås som Tenkasi 1.200 mg og Tenkasi 400 mg. Forskellen på de to produkter er mængden af oritavancin i hvert hætteglas, infusionsvarigheden og instruktionen til klargøring før administration.

Din læge eller sygeplejerske vil med forsigtighed give dig Tenkasi 1.200 mg gennem et drop (infusion) i en blodåre.

Den anbefalede dosis er én enkelt infusion på 1.200 mg, der gives i en blodåre i løbet af 1 time.

Hvis du har fået for meget Tenkasi

Din læge beslutter, hvordan du skal behandles, og vil bl.a. stoppe behandlingen og overvåge dig for

tegn på skadelige virkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en reaktion på infusionen, herunder et eller flere af følgende symptomer:

- Rødme i ansigtet og på overkroppen, nældefeber, kløe og/eller hududslæt
- Hvæsende vejrtrækning
- Kortåndethed
- Hævelse omkring halsen eller under huden, der opstår i løbet af kort tid
- Rysten
- Hurtig eller svag puls
- Brystsmerter eller trykken for brystet
- Fald i blodtrykket (som kan gøre dig svag eller svimmel).

Sådanne reaktioner kan være livstruende.

Andre bivirkninger forekommer med følgende hyppigheder:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blodmangel (anæmi)
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kvalme eller opkastning
- Diarré
- Forstoppelse
- Smerter eller irritation, hvor injektionen blev givet
- Kløe, hududslæt
- Muskelsmerter
- Leveren producerer flere enzymer (påvises i blodprøver)
- Hurtig puls
- Forværring af infektionen eller ny infektion et andet sted på huden
- Hævet, rødt område på huden eller under huden, der føles varmt og ømt
- Ansamling af pus under huden.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet antal eosinofiler (en type hvide blodlegemer) end normalt (eosinofili)
- Lavt blodsukker
- Forhøjet urinsyre niveau i blodet
- Forhøjet niveau af bilirubin (rødt galdefarvestof) i blodet
- Kraftigt udslæt
- Ansigtsrødme
- Betændelse omkring en sene (tenosynovitis)
- Knogleinfektion, der skyldes bakterier (osteomyelitis)
- Nedsat antal blodplader (under den normale nedre grænse – trombocytopeni)
- Mavesmerter
- Brystsmerter
- Feber
- Kortåndethed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter)

- Hovedpine, træthed, søvnighed, der kan være symptomer på et lavt niveau af ilt i kroppens væv (hypoksi)

- Rygsmerter
- Nakkesmerter
- Kuldegysninger
- Rysten (tremor).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Den fortyndede opløsning skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2-8 °C for Tenkasi fortyndet i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tenkasi indeholder:

- Aktivt stof: oritavancin. Hætteglasset indeholder oritavancin-diphosphat svarende til 1.200 mg 400 mg oritavancin.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylbetadex (se pkt. 2 "Tenkasi indeholder cyclodextrin"), mannitol, phosphorsyre (til regulering af pH) og natriumhydroxid (til regulering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

- Tenkasi er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Tenkasi er et hvidt til offwhite til lyserødt pulver, leveret i et 50 ml hætteglas af glas.
- Tenkasi fås i kartoner med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25

50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Tenkasi er beregnet til intravenøs (i.v.) administration, kun efter rekonstitution og fortynding.
Tenkasi skal klargøres med aseptisk teknik.

De to lægemidler Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg med indhold af oritavancin har:

- forskellig oritavancin-dosisstyrke
- forskellig anbefalet infusionsvarighed
- forskellig instruktion til klargøring, herunder forskelle i rekonstitution, fortynding og kompatible fortyndingsvæsker.

Følg den anbefalede instruktion for hvert lægemiddel nøje.

Hætteglasset med 1.200 mg Tenkasi skal rekonstitueres og fortyndes for at klargøre en enkelt 1.200 mg i.v.-dosis til engangsbrug. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæske, og det resulterende koncentrat fortyndes i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid før anvendelse. Både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede infusionsvæske skal være en klar, farveløs til lyserød opløsning. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler efter rekonstitution.

Der skal anvendes aseptiske procedurer til klargøring af Tenkasi.

Rekonstitution:

- 40 ml sterilt vand til injektionsvæske tilsættes med en steril sprøjte for at rekonstituere hætteglasset og få et koncentrat på 30 mg/ml pr. hætteglas.
- Det anbefales at tilsætte sterilt vand til injektionsvæske forsigtigt langs hætteglassets væg for at undgå kraftig skumdannelse.

- Hætteglasset bør skvulpes forsigtigt for at undgå skumdannelse og sikre, at alt Tenkasi-pulver er helt opløst i koncentratet.

Fortynding: En i.v.-pose med glucose 5 % eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid skal bruges til fortynding.

At fortynde:

- Træk 40 ml op fra en 250 ml i.v.-pose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid og kassér det.
- Træk 40 ml fra det rekonstituerede hætteglas og sæt det til i.v.-posen med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid, så posens volumen er på 250 ml. Dette giver en koncentration på 4,8 mg oritavancin/ml. Der skal bruges poser af PP (polypropylen) eller PVC (polyvinylchlorid) til klargøring af infusionsvæsken.

Den fortyndede opløsning skal anvendes straks.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2-8 °C for Tenkasi fortyndet i en i.v.-infusionspose med glucose 5 % eller 0,9 % natriumchlorid.