

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 400 mg oritavantsiinile.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 10 mg oritavantsiini.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml infusioonilahust 1,2 mg oritavantsiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tenkasi on näidustatud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide raviks täiskasvanutel ning 3 kuu vanustel ja vanematel lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

1200 mg manustatakse ühekordse annusena intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul.

Lapsed vanuses 3 kuud kuni < 18 aastased

15 mg/kg manustatakse ühekordse annusena intravenoosse infusioonina kolme tunni jooksul (maksimaalselt 1200 mg).

Palun vaata vastavat näidet tabelis 1 ja lisainformatsiooni lõigus 6.6.

Tabel 1: 15 mg/kg oritavantsiini annus kehakaalu kohta: 3-tunnine infusioon (kontsentratsioon 1,2 mg/ml)

Patsiendi kaal (kg)	Arvutatud oritavantsiini annus (mg)	Infusiooni kogumaht (ml)	Lahustatud oritavantsiini maht (ml)	Glükoosilahuse maht, mis lisatakse i.v. kotti (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

Erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on andmeid väga piiratud. Neerukahjustusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet oritavantsiini ekspositsioonile (vt lõik 5.2), siiski tuleb oritavantsiini raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele määrata ettevaatusega. Hemodialüüsi protseduuride käigus oritavantsiini verest ei eemaldu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Oritavantsiini farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C) ei ole hinnatud, aga tuginedes farmakokineetilistele parameetritele pole raske maksafunktsiooni kahjustuse korral mõju oritavantsiini ekspositsioonile oodata. Seetõttu pole annuse kohandamine vajalik, kuid oritavantsiini tuleb määrata raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidele ettevaatusega.

Lapsed

Oritavantsiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 3 kuu ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena.
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus.
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahjendites.

Järgige hoolikalt Tenkasi 400 mg soovitatud annustamise juhiseid (vt lõik 4.2) ja lahustamise ning lahjendamise juhiseid enne manustamist (vt lõik 6.6).

Lahustamiseks tuleb igasse kolme 400 mg viaali lisada 40 ml steriilset süstevett. Lahustunud lahused tuleb välja tõmmata ja lisada 1000 ml glükoosi 5% intravenoossesse kotti, 3-tunniseks intravenoosseks infusiooniks (vt lõik 6.6).

Lahjendamiseks tohib kasutada vaid glükoosilahust. Naatriumkloriidi lahust ei tohi lahjendamiseks kasutada (vt lõik 6.2).

Olulise informatsiooni saamiseks teise oritavantsiini sisaldava ravimi kohta vt Tenkasi 1200 mg.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Intravenoosse fraktsioneerimata naatriumhepariini kasutamine on vastunäidustatud 120 tunni (5 päeva) jooksul pärast oritavantsiini manustamist, sest aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) analüüsi tulemused võivad jääda kuni 120 tunni jooksul pärast oritavantsiini manustamist väärtelt kõrgemateks (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Oritavantsiini kasutamisel on esinenud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone ja anafülaktilist šokki. Ägeda ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel oritavantsiini infusiooni ajal tuleb oritavantsiini manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat toetavat ravi.

Oritavantsiini ja muude glükopeptiidide, sealhulgas vankomütsiini vaheliste ristreaktsioonide tekkimise kohta andmed puuduvad. Enne oritavantsiini kasutamist on tähtis uurida põhjalikult võimalike varasemate ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise kohta glükopeptiidide (nt vankomütsiin, telavantsiin) kasutamisel. Võimalike ülitundlikkuse ristreaktsioonide tõttu tuleb patsiente, kellel on varem esinenud ülitundlikkust glükopeptiidide suhtes, infusiooni ajal ja järel hoolikalt jälgida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Oritavantsiini manustatakse intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul, et võimalikult vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski. Oritavantsiini intravenoossed infusioonid võivad põhjustada reaktsioone, nagu ülakeha nahaõhetust, nõgestõbe, kihelust ja/või löövet. Oritavantsiini kasutamisel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest nagu valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad, treemor, seljavalu, kaelavalu, düspnoe, hüpoksia, kõhuvalu ja palavik, sealhulgas pärast rohkem kui ühe annuse oritavantsiini manustamist ühe ravikuuri ajal. Reaktsioonide tekkimisel võivad need sümptomid infusiooni lõpetamisel või aeglustamisel kaduda (vt lõik 4.8).

Täiendavate antibakteriaalsete ravimite vajadus

Oritavantsiinil on ainult grampositiivsete bakterite vastane toime (vt lõik 5.1). Segainfektsioonide puhul, mil on gramnegatiivsete ja/või teatavat tüüpi anaeroobsete bakterite esinemise kahtlus, tuleb oritavantsiini manustada koos sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga.

Varfariini samaaegne kasutamine

Oritavantsiin pikendas kunstlikult protrombiini aega (PT) ja rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR) kuni 12 tunni võrra, muutes varfariini hüübimisvastase toime jälgimise kuni 12 tunni jooksul pärast oritavantsiini annust ebausaldusväärseks.

Hüübimisanalüüside häirimine

Oritavantsiin häiris teatavaid laboratoorseid hüübimisanalüüse (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Pärast ühekordse annuse manustamist patsientide veres esinevad oritavantsiini kontsentratsioonid pikendasid kunstlikult:

- aPTT-d kuni 120 tunni võrra;
- PT-d ja INR-i kuni 12 tunni võrra;
- aktiveeritud hüübimisaega (*activated clotting time*, ACT) kuni 24 tunni võrra;
- ränidioksiidi hüübimisaega (*silica clot time*, SCT) kuni 18 tunni võrra ja
- ahelrästiku lahjendatud mürgi testi (*dilute Russell's Viper venom test*, DRVVT) kuni 72 tunni võrra.

Need toimed tulenevad oritavantsiini seondumisest fosfolipiide sisaldavate reaktiividega, mis tavapärastes laborianalüüsides hüübimist aktiveerivad, pärssides nende toimet. Kui patsiendil on vaja jälgida aPTT-d 120 tunni jooksul pärast oritavantsiini annust, võib kaaluda fosfolipiididest

mittesõltuva hüübimisanalüüsi, Xa faktori (kromogeense) analüüsi või alternatiivse hüübimisvastase aine kasutamist, mille puhul aPTT jälgimine ei ole vajalik.

Kromogeenset Xa-faktori analüüsi, trombiiniaja (*thrombin time*, TT) analüüsi ja hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniat (HIT) diagnoosimiseks kasutatavaid analüüse oritavantsiini ei mõjutanud. *In vitro* oritavantsiini 46,6 µg/ml aktiveeritud C-valgu resistentsuse (*activated protein C resistance*, APCR) analüüsi ei mõjutanud, mis näitab, et oritavantsiini häiriv mõju sellele analüüsile on vähetõenäoline. Kuid APCR on fosfolipiidide põhine analüüs ning ei saa välistada, et oritavantsiini suuremad kontsentratsioonid, mis võivad kliinilisel kasutamisel tekkida, võivad seda analüüsi häirida.

Mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes oritavantsiini toimet *in vivo* hüübimissüsteemile ei täheldatud.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Oritavantsiini kasutamisel on esinenud antibakteriaalsete ainega seotud koliiti ja pseudomembranooset koliiti ning kõhulahtisuse raskusaste võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis kaaluda seda diagnoosi patsientide puhul, kellel tekib oritavantsiini manustamise järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sel juhul tuleb kaaluda toetavate meetmete rakendamist koos spetsiaalse *Clostridioides difficile* vastase ravi manustamisega.

Superinfektsioon

Antibakteriaalsete ravimite kasutamine võib suurendada mittetundlike mikroorganismide ülekasvu. Superinfektsiooni tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid.

Osteomüeliit

Ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide III faasi kliinilistes uuringutes esines oritavantsiiniga ravitud rühmas rohkem osteomüeliiti kui vankomütsiiniga ravitud rühmas (vt lõik 4.8). Pärast oritavantsiini manustamist tuleb patsiente jälgida osteomüeliidi nähtude ja sümptomite suhtes. Osteomüeliidi kahtluse või diagnoosi korral tuleb alustada sobivat alternatiivset antibakteriaalset ravi.

Abstsess

III faasi kliinilistes uuringutes esines oritavantsiiniga ravitud rühmas veidi rohkem uute abstsesside tekkimise juhtumeid kui vankomütsiiniga ravitud rühmas (vastavalt 4,6% vs 3,4%) (vt lõik 4.8). Uute abstsesside tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid.

Kliiniliste andmete piiratus

Kahes tähtsamas ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide uuringus piirdusid ravitud infektsioonide tüübid ainult tselluliidi, abstsesside ja haavainfektsioonidega. Muud tüüpi infektsioone ei ole uuritud. Kliinilistest uuringutest on vähe kogemusi baktereemia, perifeersete veresoonte haiguse või neutropeeniaga patsientidega, nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidega, patsientidega vanuses > 65 aastat, raske neerukahjustusega patsientidega ja *Streptococcus pyogenes*'est põhjustatud infektsioonidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütokroom P450 poolt metaboliseeritavad ained

Ravimite koostoime sõeluuringus tervete vabatahtlikega (n = 16) hinnati oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse manustamist koos mitme CYP450 ensüümi proovisubstraatidega. Oritavantsiini leiti olevat mitme CYP-isovormi nõrk inhibiitor (CYP2C9 ja CYP2C19) või nõrk indutseerija (CYP3A4 ja CYP2D6).

Oritavantsiini manustamisel samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mida metaboliseerib valdavalt mõni mõjutatav CYP450 ensüüm (nt varfariin), tuleb olla ettevaatlik, sest nende koos manustamisel võivad kitsa terapeutilise vahemikuga ravimi kontsentratsioonid tõusta (nt CYP2C9 substraatide puhul) või langeda (nt CYP2D6 substraatide puhul). Oritavantsiini manustamisel koos võimaliku mõjutatava ainega tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude või efektiivsuse puudumise suhtes (nt jälgida patsiente veritsemise suhtes, kui oritavantsiini manustatakse koos varfariiniga) (vt lõik 4.4). 36 terve uuringus osalejaga viidi läbi uuring oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse koostoime uurimiseks S-varfariini farmakokineetikale pärast ühekordset annust. S-varfariini farmakokineetikat hinnati pärast varfariini ühekordse annuse 25 mg manustamist ainsa ravimina või kohe pärast oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse manustamist või 24 või 72 tunni möödumisel selle manustamisest. Tulemused ei näidanud oritavantsiini toimet S-varfariini AUC-le ja C_{max} -ile.

Ravimi koostoime laborianalüüsides (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Oritavantsiin seondub fosfolipiididel põhinevate reaktiividega, mis aktiveerivad hüübimist laboris tavaliselt kasutatavates hüübimisanalüüsides, pärssides nende toimimist. Pärast 1200 mg annuste manustamist veres saavutatud oritavantsiini kontsentratsioonid annavad teatavate laboratoorsete analüüsides väärtusi tõusnud tulemusi (vt tabel 2).

Tabel 2: Oritavantsiini poolt mõjutatavad hüübimisanalüüsid

Analüüs	Häiriva mõju kestus
Protrombiiniaeg (PT)	Kuni 12 tundi
Rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv (INR)	Kuni 12 tundi
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT)	Kuni 120 tundi
Aktiveeritud hüübimisaeg (ACT)	Kuni 24 tundi
Ränidioksiidi hüübimisaeg (SCT)	Kuni 18 tundi
Ahelrästiku lahjendatud mürgi testi (DRVVT)	Kuni 72 tundi

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Oritavantsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse kohta). Loomkatset ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Tenkasi kasutamist raseduse ajal, välja arvatud, kui naise kliinilise seisundi tõttu tuleb oritavantsiini kasutada.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et oritavantsiin eritub piima (üksikasju vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas oritavantsiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Tenkasi'ga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatset ei ole näidanud oritavantsiini kahjulikku mõju fertiilsusele suurimate manustatud kontsentratsioonide korral. Kuid oritavantsiini toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tenkasi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$) olid: iiveldus, ülitundlikkusreaktsioonid, reaktsioonid infusioonikohal ja peavalu. Kõige sagedamini esinenud tõsine kõrvaltoime oli tselluliit (1,1%). Kõige sagedamad ravi katkestamise põhjused olid tselluliit (0,4%) ja osteomüeliit (0,3%). Naispatsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui meespatsientidel.

Kõrvaltoimete tabel

Ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi kohaselt üheannuselise oritavantsiini kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside järgi järgmises tabelis.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3: Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Sage	Tselluliit, abstsess (jäsemetel ja nahaalune)
	Aeg-ajalt	Osteomüeliit
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Sage	Aneemia
	Aeg-ajalt	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (vt lõigud 4.3 ja 4.4), anafülaktiline reaktsioon
	Teadmata	Anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Aeg-ajalt	Hüpoglükeemia, hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired		
	Sage	Peavalu, pearinglus
	Harv	Treemor*
Südame häired		
	Sage	Tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Aeg-ajalt	Bronhospasm, vilistav hingamine, düspnoe*
	Harv	Hüpoksia*
Seedetrakti häired		
	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu*
Maksa ja sapiteede häired		

	Sage	Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus)
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinitaseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Sage	Nõgestõbi, lööve, kihelus
	Aeg-ajalt	Leukotsütoklastiline vaskuliit, angioödeem, multiformne erüteem, õhetus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Sage	Müalgia
	Aeg-ajalt	Tenosüinoviit
	Harv	Seljavalu*, kaelavalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Sage	Reaktsioonid infusioonikohal**
	Aeg-ajalt	Valu rinnus*, pürekia*
	Harv	Ebamugavustunne rinnus*, külmavärinad*

* Need reaktsioonid võivad olla infusiooniga seotud (vt lõik 4.4).

** Infusioonikoha reaktsioonid hõlmavad järgmisi sümptomeid: flebiit infusioonikohal, erüteem infusioonikohal, ekstrasatsatsioon, kõvenemine, kihelus, lööve, perifeerne turse.

Lapsed

Ohutushinnang lastel baseerub ühel kliinilisel uuringul, milles kasutati Tenkasi't 38-l patsiendil vanuses 3 kuud kuni 18 aastat kahtlustatava või kinnitatud grampositiivse bakteriaalse infektsiooni korral. Üldine ohutusprofiil oli neil 38 patsiendil sarnane täiskasvanutel täheldatule. Järgmised kõrvaltoimed, mida ei ole loetletud tabelis 3 täiskasvanute puhul, ei ole esinenud rohkem kui 1 lapsel: ärritavus, pikenenud QT elektrokardiogramm (mööduv, asümptomaatiline ja mitte seostatav teiste EKG kõrvalekalletega), *Clostridioides difficile* koliit (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises programmis oritavantsiiniga ravitud 3017 uuringus osalejale oritavantsiini juhuslikku üleannustamist ei esinenud.

Hemodialüüsi protseduuride käigus oritavantsiin verest ei eemaldu. Üleannustamise korral tuleb kasutada toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, antibakteriaalsed glükopeptiidid, ATC-kood: J01XA05

Toimemehhanism

Oritavantsiinil on kolm toimemehhanismi: (i) rakuseina biosünteesi transglükosülatsiooni (polümeerisatsiooni) etapi inhibeerimine, seondudes peptidoglükaani prekursorite tüvipeptiidiga; (ii)

rakuseina biosünteesi transpeptidatsiooni (ristsidemete moodustumise) etapi inhibeerimine, seondudes rakuseina peptiidide ühendussegmentidega; ja (iii) bakterite membraani terviklikkuse rikkumine, mis põhjustab depolarisatsiooni, läbilaskvust ja rakkude kiiret hävimist.

Resistentsus

Gramnegatiivsed organismid on oma olemuselt kõikide glükopeptiidide, sealhulgas oritavantsiini suhtes resistentsed.

Resistentsust oritavantsiini suhtes täheldati *Staphylococcus aureus*'e vankomütsiini suhtes resistentsel isolaatidel *in vitro*. Oritavantsiini ja mitteglükopeptiididest antibiootikumide klasside vahel teadaolev ristresistentsus puudub.

Oritavantsiinil on *in vitro* väiksem aktiivsus teatavate grampositiivsete organismide (*Lactobacillus*'e, *Leuconostoc*'i ja *Pediococcus*'e perekonnast) suhtes, mis on oma olemuselt glükopeptiidide suhtes resistentsed.

Murdepunktid tundlikkuse testimisel

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on järgmised:

Tabel 4: Tundlikkuse tõlgendamiskriteeriumid oritavantsiini suhtes

Organismide rühm	MIK murdepunktid (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (rühmad A, B, C, G)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid (ainult <i>S. anginosus</i> 'e rühm)	0,25	0,25

S = tundlikud, R = resistentsed

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Efektiivsusega kõige paremini korrelatsioonis olev parameeter on olnud oritavantsiini kontsentratsiooni ja aja kõvera (AUC) aluse pindala ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) vaheline suhe infitseeriva organismi suhtes.

Teatavate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus järgmiste oritavantsiini suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu.

Grampositiivsed mikroorganismid:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e rühm (millesse kuuluvad *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Teiste asjakohaste patogeenide vastane antibakteriaalne toime

Kliinilist efektiivsust ei ole määratud järgmiste patogeenide suhtes, kuigi *in vitro* uuringud näitavad, et need oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel oritavantsiini suhtes tundlikud:

- G-rühma beetahemolüütilised streptokokid
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Lapsed

Tenkasi't on hinnatud ühes ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega lastel läbi viidud I faasi avatud mitmekesuselises uuringus, milles osales 38 patsienti vanuses 3 kuud kuni < 18 aastat, kellele annustati oritavantsiini.

Selle eesmärk oli hinnata oritavantsiini intravenoosse infusiooni farmakokineetikat, ohutust ja taluvust patsientidel, kellel kahtlustati või oli kinnitatud grampositiivne bakteriaalne infektsioon ja kes said standardset antibiootikumravi või perioperatiivset antibiootikumprofülaktikat. Esmane tulemusnäitaja oli plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC), teisene tulemusnäitaja hõlmas ohutuse hinnangut ja teisi farmakokineetilisi parameetreid.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Tenkasi'ga läbi viidud uuringute tulemused lastel vanuses 0 kuni <3 kuud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravi korral (vt lõik 4.2 kasutamine lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Oritavantsiini farmakokineetika on lineaarne kuni annuseni 1200 mg. Ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientidel, kellele manustati ühekordne annus 1200 mg, olid keskmine ((±SD) maksimaalne oritavantsiini kontsentratsioon (C_{max}) ja AUC_{0-72} vastavalt 112 (±34,5) µg/ml ja 1470 (±582) µg·h/ml.

Jaotumine

Oritavantsiin seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 85% ulatuses. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on populatsiooni keskmine jaotusmaht kokku ligikaudu 87,6 l, mis näitab oritavantsiini ulatuslikku jaotumist kudedesse.

Oritavantsiini kontsentratsioonid (AUC_{0-24}) nahavillide vedelikus moodustasid 20% plasmakontsentratsioonidest, mis saavutati tervetel uuringus osalejatel pärast ühekordset 800 mg annust.

Biotransformatsioon

Oritavantsiiniga ravitud koertel ja rottidel vastavalt plasmast ega sapist metaboliite ei leitud. Peale selle näitasid *in vitro* inimese maksa mikrosoomide uuringud, et oritavantsiin ei metaboliseeru.

Eritumine

Massitasakaalu uuringut inimestel ei ole tehtud. Inimestel väljus pärast kogumist 2 nädala jooksul väljaheite ja uriiniga lähtetoimeainena vastavalt vähem kui 1% kuni 5% annusest, mis näitab oritavantsiini aeglast eritumist muutumatul kujul.

Oritavantsiini plasmast eliminatsiooni keskmine lõplik poolväärtusaeg on 245 tundi (14,9% variatsioonikordaja), lähtudes populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientidel, kellele manustati ühekordne 1200 mg annus. Populatsiooni hinnanguline keskmine üldkliirens on 0,445 l/h (variatsioonikordaja 27,2%).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti olevat kehapikkuse ja kliirensi vahel seos, mille kohaselt kliirens suurenes kehapikkuse kasvades. Annuse kohandamine kehapikkusest olenevalt ei ole vajalik.

Eirirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Oritavantsiini farmakokineetikat uuriti ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide üheannuselistes III faasi uuringutes normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 90 ml/min ($n = 213$)), kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 60–89 ml/min ($n = 59$)), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30–59 ml/min ($n = 22$)) ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min ($n = 3$)) patsientidega. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et neerukahjustus oritavantsiini kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud. Spetsiaalseid uuringuid dialüüsi saavate patsientidega ei ole tehtud. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole oritavantsiini annuse kohandamine vajalik, kuid andmeid raske neerufunktsiooni kahjustuse korral on liiga piiratud, et anda soovitusi annuse kohandamiseks.

Maksafunktsiooni kahjustus

Oritavantsiini farmakokineetikat hinnati uuringus mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B, $n = 20$) patsientidega ja võrreldi samade näitajatega sarnase soo, vanuse ja kehamassiga tervetel uuringus osalejatel ($n = 20$). Oritavantsiini farmakokineetikas mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel asjakohaseid muutusi ei olnud.

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole oritavantsiini annuse kohandamine vajalik. Oritavantsiini farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Vanuse, kehamassi, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide üheannuselistes III faasi uuringutes osalenud patsientide põhjal ei näidanud soo, vanuse, kehamassi ega rassi kliiniliselt asjakohast mõju oritavantsiini kontsentratsioonile. Neis alarühmades ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Kambriline rahvastiku farmakokineetika analüüs näitas, et annusega 15 mg/kg tekkinud keskmine mudelist tuletatud AUC_{0-72} jäi täiskasvanute eesmärgi vahemikku (965...2095 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) kõikides simuleeritud laste gruppides, vahemikus 3 kuust kuni <18 aastat (palun vt tabel 5).

Tabel 5: Oritavantsiini mudelist tuletatud farmakokineetilised parameetrid [keskmine (SD)] lastel ja täiskasvanutel, kasutades rahvastiku farmakokineetika analüüsi.

Populatsioon	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) Keskmine (SD)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) Keskmine (SD)
Täiskasvanud	1530 (565)	138 (31,7)
12 kuni <18 aastat	2065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 kuni <12 aastat	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 kuni < 6 aastat	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Alates 3 kuust kuni <2 aastat	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Oritavantsiini manustamise esmane kõrvaltoime rottidele ja koertele oli annusega seotud eosinofiilsete graanulite ladestumine kudede makrofaagidesse, sealhulgas hepatotsüütidesse, neerupealise koore epiteelrakkudesse, neerupealise rakkudesse ja retikuloendoteliaalsüsteemi makrofaagidesse. Eosinofiilseid graanuleid ei tekkinud pärast ühekordse annuse manustamist ning need ei mõjutanud

oluliselt keha makrofaagide funktsiooni *in vitro* rakusisestel tasemetel, mida võib eeldada ühekordse 1200 mg annuse manustamisel.

Rottidel ja koertel täheldati maksaensüümide (alaniini transaminaasi ja aspartaadi transaminaasi) aktiivsuse annusega seotud mõõdukat tõusu, mis möödus pärast ravi lõppu. Nii rottidel kui ka koertel tekkisid pärast kahenädalast ravi neerufunktsiooniga seotud biokeemilised muutused, sealhulgas uriini erikaalu ja pH-taseme langus ja vere urea lämmastiku taseme vähenemine tõus ning kreatiniinitaseme sporaadilised tõusud. Rottidel täheldati põrnas ekstramedullaarset hematopoeesi. See histopatoloogiline leid oli korrelatsioonis põrna suurenemise ja selle kaalu tõusuga. Rottidel oli kontsentratsioon, mille puhul kõrvaltoimeid ei täheldatud, väiksem kuni vaid veidi suurem kui inimestel kasutatav kontsentratsioon AUC põhjal.

Nii rottidel kui ka koertel esines kohe pärast oritavantsiini manustamist või veidi hiljem histamiinitaolisi infusiooniga seotud reaktsioone. Üheannuselistes uuringutes kaasnes nende reaktsioonidega seotud rottide suurem isasloomadel väiksemate annuste puhul kui emasloomadel; teistel liikidel siiski samasuguseid soolisi erinevusi ei esinenud. 30-päevased uuringud vastsündinud rottide ja koertega näitasid samasuguseid toimeid kudedele, kui täheldati täiskasvanud loomadel, sealhulgas tundlikkust oritavantsiini vahendatud histamiinitaoliste infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Suremust täheldati vastsündinud rottidel veidi väiksemate annusetasemetega korral kui täiskasvanutel.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* potentsiaalse genotoksilisuse analüüsides kliiniliselt asjakohaseid leide ei olnud. Oritavantsiini potentsiaalse kantserogeensuse kohta ei ole eluaegseid uuringuid loomadega tehtud.

Kuni 30 mg/kg oritavantsiini intravenoosne manustamine rottide isas- ega emasloomade fertiilsust ega reproduktsioonivõimet ei mõjutanud. Uuringud tiinete rottide ja küülikutega ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Oritavantsiini platsenta kaudu edasikandumise kohta tiinetel rottidel tõendeid ei olnud. Rottidel oli kontsentratsioon, mille puhul kõrvaltoimeid ei täheldatud, väiksem kuni vaid veidi suurem kui inimestel kasutatav kontsentratsioon AUC põhjal.

Pärast ühekordset intravenoosset infusiooni lakteerivatele rottidele eritus radiomärgistusega [¹⁴C] oritavantsiini piima ja imendus imevate järglaste kehasse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Fosforhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Lahjendamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahust, sest see ei sobi kokku 400 mg annuse tugevuse oritavantsiiniga ja võib põhjustada ravimi sadestumist. Seetõttu ei tohi lisada oritavantsiini ühekordselt kasutatavatesse viaalidesse ega infundeerida samaaegselt sama intravenoosse liini kaudu või ühise veenipordi kaudu teisi aineid, lisandeid ega muid ravimeid, mis on segatud naatriumkloriidi lahusesse intravenoosseks kasutamiseks. Peale selle võivad olla oritavantsiiniga sobimatud aluselise või neutraalse pH tasemega ravimid (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Pärast lahustamist

Lahustatud lahus tuleb lahjendada kohe 50 mg/ml (5%) glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 12 tundi temperatuuril 25 °C ja 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C pärast 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis lahjendamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühekordselt kasutatavad 50 ml 1. tüüpi klaasist viaalid kummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumkaanega.

Karbis on 3 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Tenkasi valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure. Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena,
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus,
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahustites.

Järgige hoolikalt iga ravimi soovitatud annustamise juhiseid. Kolm Tenkasi 400 mg viaali tuleb lahustada ja lahjendada, et valmistada üks ühekordne 1200 mg i.v. annus.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada steriilse süsteveega ja saadud kontsentraat lahjendada 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis. Lahustatud lahus ja lahjendatud infusioonilahus peavad mõlemad olema selged, värvitud kuni helekollased lahused. Parenteraalseid ravimeid tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida võõrosakeste puudumise suhtes.

Täiskasvanud

Lahustamine:

- Lahustamiseks tuleb igasse viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml steriilset süstevett, et saada igas viaalis 10 mg/ml lahus.
- Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav steriilne süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seinu.
- Iga viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja Tenkasi pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahjendamine: ühe 1200 mg intravenoosse infusiooni manustamiseks on vaja kasutada kolmes viaalis ettevalmistatud lahust. Lahjendamiseks võib kasutada ainult 5% glükoosilahust sisaldavat intravenooset kotti. Lahjendamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahust (vt lõik 6.2).

Lahjendamine:

- Tõmmake 1000 ml 5% glükoosilahust sisaldavast intravenoossest kotist 120 ml välja ja visake ära.
- Tõmmake kolmest ettevalmistatud viaalist igaühest välja 40 ml ja lisage 5% glükoosilahust sisaldavasse intravenoossesse kotti, et koti maht oleks 1000 ml. Sellega saate oritavantsiini kontsentratsiooniks 1,2 mg/ml. Manustamise ettevalmistamiseks tuleb kasutada polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist kotte.

Kasutamine lastel (3 kuu vanused kuni < 18 aastased)

Arvutage oritavantsiini annus vastavalt patsiendi kehakaalule (üks ühekordne infusioon 15mg/kg manustatakse intravenoosselt 3 tunni jooksul).

Tehke kindlaks oritavantsiini viaalide arv, mis on patsiendi jaoks vajalik (iga viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati, mis vastab 400 mg oritavantsiinile).

Lahustamine:

- Lahustamiseks tuleb igasse viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml süstevett, et saada igas viaalis 10 mg/ml lahus.
- Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seina.
- Iga viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahjendamine: lahjendamiseks võib kasutada ainult 5% glükoosilahuse i.v. kotti. Lahjendamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahust (vt lõik 6.2).

Lahjendamine:

Võtke steriilse süstlaga vajalikus mahus oritavantsiini ja lisage see i.v. kotti, mis sisaldab steriilset glükoosi 5% lahust (palun vt tabel 6 vastavat näidet). I.v. koti suurus sõltub manustatavast kogumahust. Väikeste koguste jaoks võib kasutada süstlapumpa.

Table 6: 15 mg/kg oritavantsiini 3-tunnine infusioon (kontsentratsioon 1,2 mg/ml)

Patsiendi kehakaal (kg)	Arvutatud oritavantsiini annus (mg)	Infusiooni kogumaht (ml)	Lahustatud oritavantsiini maht (ml)	Glükoosilahuse maht, mida lisada i.v. kotti (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

Arvutuskäik

1) Kasuta patsiendi tegelikku kaalu—ÜMARDA AINULT LÄHIMA TÄISARVUNI

2) Annus: kehakaal (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maksimaalne annus 1200 mg)

3) Infusiooni kogumaht: annus (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Lahustatud oritavantsiini maht: annus (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) 5% glükoosilahuse maht, mida lisada i.v. kotti: infusiooni kogumaht (C) – lahustatud oritavantsiini maht (D) = _____ ml

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Olulise informatsiooni saamiseks teise oritavantsiini sisaldava ravimi kohta vt Tenkasi 1200 mg.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU//1/15/989/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.03.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenkasi 1200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 1200 mg oritavantsiinile.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 30 mg oritavantsiini.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml infusioonilahust 4,8 mg oritavantsiini.

Teadaoleva toimega abiaine

Üks viaal sisaldab 2400 mg hüdroksüpropüülbetadeksi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas või roosa pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tenkasi on näidustatud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

1200 mg manustatakse ühekordse annusena intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on andmeid väga piiratud. Neerukahjustusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet oritavantsiini ekspositsioonile (vt lõik 5.2), siiski tuleb oritavantsiini raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele määrata ettevaatusega. Hemodialüüsi protseduuride käigus oritavantsiin verest ei eemaldu. Hüdroksüpropüül-beeta-tsüklodekstriin (HP β CD) eritub peaaegu täielikult neerude kaudu glomerulaarfiltratsioonil, selle farmakokineetikat ei ole raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel hinnatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Oritavantsiini farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C) ei ole hinnatud, aga tuginedes farmakokineetilistele parameetritele pole raske maksafunktsiooni kahjustuse korral mõju oritavantsiini ekspositsioonile oodata. Seetõttu pole annuse kohandamine vajalik, kuid oritavantsiini tuleb määrata raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidele ettevaatusega.

Lapsed

Oritavantsiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 aastat) ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 1200 mg ja Tenkasi 400 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena.
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus.
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahjendites.

Järgige hoolikalt soovitatud annustamise juhiseid (vt lõik 4.2) ja Tenkasi 1200 mg lahustamise ning lahjendamise juhiseid enne manustamist (vt lõik 6.6).

Ühekordne 1200 mg viaal tuleb esmalt lahustada 40 ml steriilse süsteveega. Lahustunud lahus tuleb välja tõmmata ja lisada 250 ml glükoosi 5% või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse intravenoossesse kotti, 1-tunniseks intravenoosseks infusiooniks (vt lõigud 6.2 ja 6.6).

Olulise informatsiooni saamiseks teise oritavantsiini sisaldava ravimi kohta vt Tenkasi 400 mg.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Intravenoosse fraktsioneerimata naatriumhepariini kasutamine on vastunäidustatud 120 tunni (5 päeva) jooksul pärast oritavantsiini manustamist, sest aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) analüüsi tulemused võivad jääda kuni 120 tunni jooksul pärast oritavantsiini manustamist väärtalt kõrgemateks (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Oritavantsiini kasutamisel on esinenud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone ja anafülaktilist šokki. Ägeda ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel oritavantsiini infusiooni ajal tuleb oritavantsiini manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat toetavat ravi.

Oritavantsiini ja muude glükopeptiidide, sealhulgas vankomütsiini vaheliste ristreaktsioonide tekkimise kohta andmed puuduvad. Enne oritavantsiini kasutamist on tähtis uurida põhjalikult võimalike varasemate ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise kohta glükopeptiidide (nt vankomütsiin, telavantsiin) kasutamisel. Võimalike ülitundlikkuse ristreaktsioonide tõttu tuleb patsiente, kellel on varem esinenud ülitundlikkust glükopeptiidide suhtes, infusiooni ajal ja järel hoolikalt jälgida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Oritavantsiini manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, et võimalikult vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski. Oritavantsiini intravenoossed infusioonid võivad

põhjustada reaktsioone, nagu ülakeha nahaõhetust, nõgestõbe, kihelust ja/või löövet. Oritavantsiini kasutamisel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest nagu valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad, treemor, seljavalu, kaelavalu, düspnoe, hüpoksia, kõhuvalu ja palavik, sealhulgas pärast rohkem kui ühe annuse oritavantsiini manustamist ühe ravikuuri ajal. Reaktsioonide tekkimisel võivad need sümptomid infusiooni lõpetamisel või aeglustamisel kaduda (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Solubilisator HPβCD eritub uriini. HPβCD kliirens võib neerukahjustusega patsientidel olla vähenenud. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Täiendavate antibakteriaalsete ravimite vajadus

Oritavantsiinil on ainult grampositiivsete bakterite vastane toime (vt lõik 5.1). Segainfektsioonide puhul, mil on gramnegatiivsete ja/või teatavat tüüpi anaeroobsete bakterite esinemise kahtlus, tuleb oritavantsiini manustada koos sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga.

Varfariini samaaegne kasutamine

Oritavantsiin pikendas kunstlikult protrombiini aega (PT) ja rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR) kuni 12 tunni võrra, muutes varfariini hüübimisvastase toime jälgimise kuni 12 tunni jooksul pärast oritavantsiini annust ebausaldusväärseks.

Hüübimisanalüüside häirimine

Oritavantsiin häiris teatavaid laboratoorseid hüübimisanalüüse (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Pärast ühekordse annuse manustamist patsientide veres esinevad oritavantsiini kontsentratsioonid pikendasid kunstlikult:

- aPTT-d kuni 120 tunni võrra;
- PT-d ja INR-i kuni 12 tunni võrra;
- aktiveeritud hüübimisaega (*activated clotting time*, ACT) kuni 24 tunni võrra;
- ränidioksiidi hüübimisaega (*silica clot time*, SCT) kuni 18 tunni võrra ja
- ahelrästiku lahjendatud mürgi testi (*dilute Russell's Viper venom test*, DRVVT) kuni 72 tunni võrra.

Need toimed tulenevad oritavantsiini seondumisest fosfolipiide sisaldavate reaktiividega, mis tavapärastes laborianalüüsides hüübimist aktiveerivad, pärssides nende toimet. Kui patsiendil on vaja jälgida aPTT-d 120 tunni jooksul pärast oritavantsiini annust, võib kaaluda fosfolipiididest mittesõltuva hüübimisanalüüsi, Xa faktori (kromogeense) analüüsi või alternatiivse hüübimisvastase aine kasutamist, mille puhul aPTT jälgimine ei ole vajalik.

Kromogeenset Xa-faktori analüüsi, trombiiniaja (*thrombin time*, TT) analüüsi ja hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniat (HIT) diagnoosimiseks kasutatavaid analüüse oritavantsiin ei mõjutanud. *In vitro* oritavantsiin 46,6 µg/ml aktiveeritud C-valgu resistentsuse (*activated protein C resistance*, APCR) analüüsi ei mõjutanud, mis näitab, et oritavantsiini häiriv mõju sellele analüüsile on vähetõenäoline. Kuid APCR on fosfolipiidide põhine analüüs ning ei saa välistada, et oritavantsiini suuremad kontsentratsioonid, mis võivad kliinilisel kasutamisel tekkida, võivad seda analüüsi häirida.

Mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes oritavantsiini toimet *in vivo* hüübimissüsteemile ei täheldatud.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Oritavantsiini kasutamisel on esinenud antibakteriaalsete ainega seotud koliiti ja pseudomembranooset koliiti ning kõhulahtisuse raskusaste võib ulatuda kergest eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis kaaluda seda diagnoosi patsientide puhul, kellel tekib oritavantsiini manustamise

järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sel juhul tuleb kaaluda toetavate meetmete rakendamist koos spetsiaalse *Clostridioides difficile* vastase ravi manustamisega.

Superinfektsioon

Antibakteriaalsete ravimite kasutamine võib suurendada mittetundlike mikroorganismide ülekasvu. Superinfektsiooni tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid.

Osteomüeliit

Ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide III faasi kliinilistes uuringutes esines oritavantsiiniga ravitud rühmas rohkem osteomüeliiti kui vankomütsiiniga ravitud rühmas (vt lõik 4.8). Pärast oritavantsiini manustamist tuleb patsiente jälgida osteomüeliidi nähtude ja sümptomite suhtes. Osteomüeliidi kahtluse või diagnoosi korral tuleb alustada sobivat alternatiivset antibakteriaalset ravi.

Abstsess

III faasi kliinilistes uuringutes esines oritavantsiiniga ravitud rühmas veidi rohkem uute abstsesside tekkimise juhtumeid kui vankomütsiiniga ravitud rühmas (vastavalt 4,6% vs 3,4%) (vt lõik 4.8). Uute abstsesside tekkimisel tuleb kasutada sobivaid meetmeid.

Kliiniliste andmete piiratus

Kahes tähtsamas ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide uuringus piirdusid ravitud infektsioonide tüübid ainult tselluliidi, abstsesside ja haavainfektsioonidega. Muud tüüpi infektsioone ei ole uuritud. Kliinilistest uuringutest on vähe kogemusi baktereemia, perifeersete veresoonte haiguse või neutropeeniaga patsientidega, nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidega, patsientidega vanuses > 65 aastat, raske neerukahjustusega patsientidega ja *Streptococcus pyogenes*'est põhjustatud infektsioonidega.

Abiained

See ravim sisaldab 2400 mg hüdroksüpropüülbetadeksi igas viaalis, mis on ekvivalentne 9,6 mg/ml-ga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütokroom P450 poolt metaboliseeritavad ained

Ravimite koostoime sõeluuringus tervete vabatahtlikega (n = 16) hinnati oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse manustamist koos mitme CYP450 ensüümi proovisubstraatidega. Oritavantsiin leiti olevat mitme CYP-isovormi nõrk inhibiitor (CYP2C9 ja CYP2C19) või nõrk indutseerija (CYP3A4 ja CYP2D6).

Oritavantsiini manustamisel samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mida metaboliseerib valdavalt mõni mõjutatav CYP450 ensüüm (nt varfariin), tuleb olla ettevaatlik, sest nende koos manustamisel võivad kitsa terapeutilise vahemikuga ravimi kontsentratsioonid tõusta (nt CYP2C9 substraatide puhul) või langeda (nt CYP2D6 substraatide puhul). Oritavantsiini manustamisel koos võimaliku mõjutatava ainega tuleb patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse nähtude või efektiivsuse puudumise suhtes (nt jälgida patsiente veritsemise suhtes, kui oritavantsiini manustatakse koos varfariiniga) (vt lõik 4.4). 36 terve uuringus osalejaga viidi läbi uuring oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse koostoime uurimiseks S-varfariini farmakokineetikale pärast ühekordset annust. S-varfariini farmakokineetikat hinnati pärast varfariini ühekordse annuse 25 mg manustamist ainsa ravimina või kohe pärast oritavantsiini ühekordse 1200 mg annuse manustamist või 24 või 72 tunni möödumisel selle manustamisest. Tulemused ei näidanud oritavantsiini toimet S-varfariini AUC-le ja C_{max} -ile.

Ravimi koostoime laborianalüüsidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Oritavantsiin seondub fosfolipiididel põhinevate reaktiividega, mis aktiveerivad hüübimist laboris tavaliselt kasutatavates hüübimisanalüüsides, pärssides nende toimimist. Pärast 1200 mg annuste manustamist veres saavutatud oritavantsiini kontsentratsioonid annavad teatavate laboratoorsete analüüsidega väärtelt tõusnud tulemusi (vt tabel 1).

Tabel 1: Oritavantsiini poolt mõjutatavad hüübimisanalüüsid

Analüüs	Häiriva mõju kestus
Protrombiiniaeg (PT)	Kuni 12 tundi
Rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv (INR)	Kuni 12 tundi
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT)	Kuni 120 tundi
Aktiveeritud hüübimisaeg (ACT)	Kuni 24 tundi
Ränidioksiidi hüübimisaeg (SCT)	Kuni 18 tundi
Ahelrästiku lahjendatud mürgi testi (DRVVT)	Kuni 72 tundi

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Oritavantsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse kohta). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida oritavantsiini kasutamist raseduse ajal, välja arvatud, kui naise kliinilise seisundi tõttu tuleb oritavantsiini kasutada.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et oritavantsiin eritub piima (üksikasju vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas oritavantsiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Tenkasi'ga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud oritavantsiini kahjulikku mõju fertiilsusele suurimate manustatud kontsentratsioonide korral. Kuid oritavantsiini toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tenkasi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võib tekkida pearinglus, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$) olid: iiveldus, ülitundlikkusreaktsioonid, reaktsioonid infusioonikohal ja peavalu. Kõige sagedamini esinenud tõsine kõrvaltoime oli tselluliit (1,1%). Kõige sagedamad ravi katkestamise põhjused olid tselluliit (0,4%) ja osteomüeliit (0,3%). Naispatsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui meespatsientidel.

Kõrvaltoimete tabel

Ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi kohaselt üheannuselise oritavantsiini kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside järgi järgmises tabelis.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Sage	Tselluliit, abstsess (jäsemetel ja nahaalune)
	Aeg-ajalt	Osteomüeliit
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Sage	Aneemia
	Aeg-ajalt	Eosinofiilia, trombotsütopeenია
Immuunsüsteemi häired		
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (vt lõigud 4.3 ja 4.4), anafülaktiline reaktsioon
	Teadmata	Anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Aeg-ajalt	Hüpoglükeemia, hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired		
	Sage	Peavalu, pearinglus
	Harv	Treemor*
Südame häired		
	Sage	Tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Aeg-ajalt	Bronhospasm, vilistav hingamine, düspnoe*
	Harv	Hüpoksia*
Seedetrakti häired		
	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu*
Maksa ja sapiteede häired		
	Sage	Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus)
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinitaseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Sage	Nõgestõbi, lööve, kihelus
	Aeg-ajalt	Leukotsütoklastiline vaskuliit, angioödeem, multiformne erüteem, õhetus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Sage	Müalgia
	Aeg-ajalt	Tenosünoviit

	Harv	Seljavaalu*, kaelavalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Sage	Reaktsioonid infusioonikohal**
	Aeg-ajalt	Valu rinnus*, pürekia*
	Harv	Ebamugavustunne rinnus*, külmavärinad*

* Need reaktsioonid võivad olla infusiooniga seotud (vt lõik 4.4).

** Infusioonikoha reaktsioonid hõlmavad järgmisi sümptome: flebiit infusioonikohal, erüteem infusioonikohal, ekstrasatsioon, kõvenemine, kihelus, lööve, perifeerne turse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises programmis oritavantsiini ravitud 3017 uuringus osalejale oritavantsiini juhuslikku üleannustamist ei esinenud.

Hemodialüüsi protseduuride käigus oritavantsiin verest ei eemaldu. Üleannustamise korral tuleb kasutada toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, antibakteriaalsed glükopeptiidid, ATC-kood: J01XA05

Toimemehhanism

Oritavantsiinil on kolm toimemehhanismi: (i) rakuseina biosünteesi transglükosülatsiooni (polümerisatsiooni) etapi inhibeerimine, seondudes peptidoglükaani prekursorite tüvipeptiidiga; (ii) rakuseina biosünteesi transpeptidatsiooni (ristsidemete moodustumise) etapi inhibeerimine, seondudes rakuseina peptiidide ühendussegmentidega; ja (iii) bakterite membraani terviklikkuse rikkumine, mis põhjustab depolarisatsiooni, läbilaskvust ja rakkude kiiret hävimist.

Resistentsus

Gramnegatiivsed organismid on oma olemuselt kõikide glükopeptiidide, sealhulgas oritavantsiini suhtes resistentsed.

Resistentsust oritavantsiini suhtes täheldati *Staphylococcus aureus*'e vankomütsiini suhtes resistentsel isolaatidel *in vitro*. Oritavantsiini ja mitteglükopeptiididest antibiootikumide klasside vahel teadaolev ristresistentsus puudub.

Oritavantsiinil on *in vitro* väiksem aktiivsus teatavate grampositiivsete organismide (*Lactobacillus*'e, *Leuconostoc*'i ja *Pediococcus*'e perekonnast) suhtes, mis on oma olemuselt glükopeptiidide suhtes resistentsed.

Murdepunktid tundlikkuse testimisel

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriiva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on järgmised:

Tabel 3: Tundlikkuse tõlgendamiskriteeriumid oritavantsiini suhtes

Organismide rühm	MIK murdepunktid (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (rühmad A, B, C, G)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid (ainult <i>S. anginosus</i> 'e rühm)	0,25	0,25

S = tundlikud, R = resistentsed

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Efektiivsusega kõige paremini korrelatsioonis olev parameeter on olnud oritavantsiini kontsentratsiooni ja aja kõvera (AUC) aluse pindala ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) vaheline suhe infitseeriva organismi suhtes.

Teatavate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus järgmiste oritavantsiini suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu.

Grampositiivsed mikroorganismid:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e rühm (millesse kuuluvad *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Teiste asjakohaste patogeenide vastane antibakteriaalne toime

Kliinilist efektiivsust ei ole määratud järgmiste patogeenide suhtes, kuigi *in vitro* uuringud näitavad, et need oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel oritavantsiini suhtes tundlikud:

- G-rühma beetahemolüütilised streptokokid
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Tenkasi'ga läbi viidud uuringute tulemused lastel vanuses 0 kuni <3 kuud ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide ravi korral (vt lõik 4.2 kasutamine lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Oritavantsiini farmakokineetika on lineaarne kuni annuseni 1200 mg. Keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised parameetrid oritavantsiini sisaldavatel ravimitel (Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja Tenkasi 1 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber) patsientidel ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide korral pärast üksikannuse 1200 mg manustamist on toodud Tabelis 4.

Tabel 4: keskmised ($\pm$ SD) farmakokineetilised parameetrid pärast ühekordset annust 1200 mg Tenkasi 1200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbri 1-tunnist intravenoosset infusiooni (N=50) ja Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbri 3-tunnist intravenoosset infusiooni (N=50) ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientidel

Farmakokineetiline parameeter	Tenkasi 1200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber (1 tund) Keskmine ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber (3 tundi) Keskmine ($\pm$ SD)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	148 ($\pm 43,0$)	112 ($\pm 34,5$)
AUC_{0-72} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	1460 (± 511)	1470 (± 582)

C_{max} , maksimaalne plasmakontsentratsioon

AUC_{0-72} , plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune ala, aeg alates nullist kuni 72 tunnini

SD, standardhälve

Märkus: Tenkasi 400 mg puhul, andmed viitavad 3 viaali x 400 mg annustamisele.

Jaotumine

Oritavantsiin seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 85% ulatuses. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on populatsiooni keskmine jaotusmaht kokku ligikaudu 87,6 l, mis näitab oritavantsiini ulatuslikku jaotumist kudedesse.

Oritavantsiini kontsentratsioonid (AUC_{0-24}) nahavillide vedelikus moodustasid 20% plasmakontsentratsioonidest, mis saavutati tervetel uuringus osalejatel pärast ühekordset 800 mg annust.

Biotransformatsioon

Oritavantsiiniga ravitud koertel ja rottidel vastavalt plasmast ega sapist metaboliite ei leitud. Peale selle näitasid *in vitro* inimese maksa mikrosoomide uuringud, et oritavantsiin ei metaboliseeru.

Eritumine

Massitasakaalu uuringut inimestel ei ole tehtud. Inimestel väljus pärast kogumist 2 nädala jooksul väljaheite ja uriiniga lähtetoimeainena vastavalt vähem kui 1% kuni 5% annusest, mis näitab oritavantsiini aeglast eritumist muutumatul kujul.

Oritavantsiini plasmast eliminatsiooni keskmine lõplik poolväärtusaeg on 245 tundi (14,9% variatsioonikordaja), lähtudes populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonidega patsientidel, kellele manustati ühekordne 1200 mg annus. Populatsiooni hinnanguline keskmine üldkliirens on 0,445 l/h (variatsioonikordaja 27,2%).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti olevat kehapikkuse ja kliirensi vahel seos, mille kohaselt kliirens suurenes kehapikkuse kasvades. Annuse kohandamine kehapikkusest olenevalt ei ole vajalik.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Oritavantsiini farmakokineetikat uuriti ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide üheannuselistes III faasi uuringutes normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 90 ml/min ($n = 213$)), kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 60...89 ml/min ($n = 59$)), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30...59 ml/min ($n = 22$)) ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min ($n = 3$)) patsientidega. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et neerukahjustus oritavantsiini kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud. Spetsiaalseid uuringuid dialüüsi saavate patsientidega ei ole tehtud.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole oritavantsiini annuse kohandamine vajalik, samas kui raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele ei saa soovitusi anda, kuna andmeid on selleks liiga piiratud.

Abiaine hüdroksüpropüülbetadeks eritub uriini. Hüdroksüpropüülbetadeksi kliirens võib raske neerukahjustusega patsientidel olla vähenenud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Oritavantsiini farmakokineetikat hinnati uuringus mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B, $n = 20$) patsientidega ja võrreldi samade näitajatega sarnase soo, vanuse ja kehamassiga tervetel uuringus osalejatel ($n = 20$). Oritavantsiini farmakokineetikas mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel asjakohaseid muutusi ei olnud.

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole oritavantsiini annuse kohandamine vajalik. Oritavantsiini farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Vanuse, kehamassi, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ägedate bakteriaalsete naha ja nahaaluskoe infektsioonide üheannuselistes III faasi uuringutes osalenud patsientide põhjal ei näidanud soo, vanuse, kehamassi ega rassi kliiniliselt asjakohast mõju oritavantsiini kontsentratsioonile. Neis alarühmades ei ole annuse kohandamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Oritavantsiini manustamise esmane kõrvaltoime rottidele ja koertele oli annusega seotud eosinofiilsete graanulite ladestumine kudede makrofaagidesse, sealhulgas hepatotsüütidesse, neerupealise koore epiteelrakkudesse, neerupealise rakkudesse ja retikuloendoteliaalsüsteemi makrofaagidesse. Eosinofiilseid graanuleid ei tekkinud pärast ühekordse annuse manustamist ning need ei mõjutanud oluliselt keha makrofaagide funktsiooni *in vitro* rakusisestel tasemetel, mida võib eeldada ühekordse 1200 mg annuse manustamisel.

Rottidel ja koertel täheldati maksaensüümide (alaniini transaminaasi ja aspartaadi transaminaasi) aktiivsuse annusega seotud mõõdukat tõusu, mis möödus pärast ravi lõppu. Nii rottidel kui ka koertel tekkisid pärast kahe nädalast ravi neerufunktsiooniga seotud biokeemilised muutused, sealhulgas uriini erikaalu ja pH-taseme langus ja vere urea lämmastiku taseme vähenemine tõus ning kreatiniinitaseme sporaadilised tõusud. Rottide neerudes täheldati pöörduvat minimaalset tubulaarset vakuolaarset degeneratsiooni, mis on koostises oleva hüdroksüpropüülbetadeksi teadaolev toime. Rottidel täheldati põrnas ekstramedullaarset hematopoeesi. See histopatoloogiline leid oli korrelatsioonis põrna suurenemise ja selle kaalu tõusuga. Rottidel oli kontsentratsioon, mille puhul kõrvaltoimeid ei täheldatud, väiksem kuni vaid veidi suurem kui inimestel kasutatav kontsentratsioon AUC põhjal.

Nii rottidel kui ka koertel esines kohe pärast oritavantsiini manustamist või veidi hiljem histamiinitaolisi infusiooniga seotud reaktsioone. Üheannuselistes uuringutes kaasnes nende reaktsioonidega seotud rottide suremus isasloomadel väiksemate annuste puhul kui emasloomadel; teistel liikidel siiski samasuguseid soolisi erinevusi ei esinenud. 30-päevased uuringud vastsündinud rottide ja koertega näitasid samasuguseid toimeid kudedele, kui täheldati täiskasvanud loomadel, sealhulgas tundlikkust oritavantsiini vahendatud histamiinitaoliste infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Suremust täheldati vastsündinud rottidel veidi väiksemate annusetasemetega korral kui täiskasvanutel.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* potentsiaalse genotoksilisuse analüüsides kliiniliselt asjakohaseid leide ei olnud. Oritavantsiini potentsiaalse kantserogeensuse kohta ei ole eluaegseid uuringuid loomadega tehtud.

Kuni 30 mg/kg oritavantsiini intravenoosne manustamine rottide isas- ega emasloomade fertiilsust ega reproduktsioonivõimet ei mõjutanud. Uuringud tiinete rottide ja küülikutega ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Oritavantsiini platsenta kaudu edasikandumise kohta tiinetel rottidel tõendeid ei olnud. Rottidel oli kontsentratsioon, mille puhul kõrvaltoimeid ei täheldatud, väiksem kuni vaid veidi suurem kui inimestel kasutatav kontsentratsioon AUC põhjal.

Pärast ühekordset intravenoosset infusiooni lakteerivatele rottidele eritus radiomärgistusega [¹⁴C] oritavantsiin piima ja imendus imevate järglaste kehasse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülbetadeks

Mannitool

Fosforhape (pH kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Aluselise või neutraalse pH tasemega ravimid võivad olla oritavantsiiniga sobimatud (vt lõik 6.6). Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega või lahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Pärast lahustamist

Lahustatud lahus tuleb lahjendada kohe kas 50 mg/ml (5%) glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 4 tundi temperatuuril 25 °C ja 12 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C pärast 5% glükoosilahust või 0,9 % naatriumkloriidi lahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis lahjendamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühekordselt kasutatavad 50 ml 1. tüüpi klaasist viaalid kummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumkaanega.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Tenkasi valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure.

Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena.
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus.
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahjendites.

Järgige hoolikalt soovitatud annustamise juhiseid mõlema ravimi kohta.

Tenkasi 1 200 mg viaal tuleb esmalt lahustada ja lahjendada, et valmistada üks ainult ühekordseks kasutamiseks 1200 mg i.v. annus. Pulber tuleb enne kasutamist lahustada steriilse süsteveega ja saadud kontsentratsioon lahjendada 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusiooni kotis. Lahustatud lahus ja lahjendatud infusioonilahus peavad mõlemad olema selged, värvitud kuni roosad lahused. Parenteraalseid ravimeid tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida vöörosakeste puudumise suhtes.

Lahustamine:

- Lahustamiseks tuleb viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml steriilset süstevett, et saada igas viaalis 30 mg/ml lahus.
- Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav steriilne süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seina.
- Viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja Tenkasi pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahjendamine: Lahjendamiseks võib kasutada 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) sisaldavat intravenoosset kotti.

Lahjendamine:

- Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidilahuse intravenoossest kotist 40 ml välja ja visake ära.
- Tõmmake ettevalmistatud viaalist igahüest välja 40 ml ja lisage 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi intravenoossesse kotti, et kotti maht oleks 250 ml. Sellega saate oritavantsiini kontsentratsiooniks 4,8 mg/ml. Manustamise ettevalmistamiseks tuleb kasutada polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist kotte.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Olulise informatsiooni saamiseks teise oritavantsiini sisaldava ravimi kohta vt Tenkasi 400 mg.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/989/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.03.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
oritavancinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 400 mg oritavantsiinile
Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab 1 ml infusioonilahust 1,2 mg oritavantsiini

3. ABIAINED

Mannitool
Fosforhape (pH kohandamiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
3 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne (pärast lahustamist ja lahjendamist).
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/989/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tenkasi 400 mg kontsentraadi pulber
oritavancinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

400 mg oritavantsiini (difosfaadina)

3. ABIAINED

Mannitool
Fosforhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne (pärast lahustamist ja lahjendamist).
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/989/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tenkasi 1200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
oritavancinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 1200 mg oritavantsiinile
Pärast lahustamist ja lahjendamist sisaldab 1 ml infusioonilahust 4,8 mg oritavantsiini

3. ABIAINED

Hüdroksüpropüülbetadeks
Mannitool
Fosforhape (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne (pärast lahustamist ja lahjendamist).
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/989/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tenkasi 1200 mg kontsentradi pulber
oritavancinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1200 mg oritavantsiini (difosfaadina).

3. ABIAINED

Hüdroksüpropüülbetadeks
Mannitool
Fosforhape
Naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne (pärast lahjendamist ja lahustamist).
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/989/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tenkasi 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber oritavantsiin (*oritavancinum*)

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tenkasi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tenkasi saamist
3. Kuidas teile Tenkasi't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tenkasi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tenkasi ja milleks seda kasutatakse

Tenkasi on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena oritavantsiini. Oritavantsiin kuulub antibiootikumide rühma (lipoglükopeptiid-antibiootikum), mis võivad hävitada teatavaid baktereid või peatada nende kasvu.

Tenkasi't kasutatakse naha ja nahaaluskudede infektsioonide raviks.

See on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 3 kuu vanustel ja vanematel lastel.

Tenkasi't võib kasutada ainult grampositiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide raviks. Segainfektsioonide korral, mille puhul on kahtlus, et põhjustajateks on ka muid baktereid, määrab arst teile koos Tenkasi'ga muid sobivaid antibiootikume.

2. Mida on vaja teada enne Tenkasi saamist

Teile ei tohi Tenkasi't manustada

- kui olete oritavantsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui eeldatavalt te võite vajada verd vedeldavat ravimit (fraktsioneerimata naatriumhepariini) 5 päeva (120 tunni) jooksul pärast Tenkasi manustamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tenkasi saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne muu glükopeptiid-antibiootikumi suhtes (näiteks vankomütsiin ja telavantsiin);
- kui teil on varem tekkinud antibiootikumravi ajal või järel raske kõhulahtisus;
- kui teil on bakteriaalne luuinfektsioon (osteomüeliit) või selle kahtlus. Arst määrab teile vajaliku ravi;
- kui teil on või on kahtlus, et teil on nahal valulik mädakolle (abstsess). Arst määrab teile vajaliku ravi.

Tenkasi intravenoossed infusioonid võivad põhjustada ülakeha nahaõhetust, nõgestõbe, sügelust ja/või löövet. Täheldatud on ka infusiooniga seotud reaktsioone nagu valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad, värinad, seljavalu, kaelavalu, õhupuudus, kõhuvalu, palavik ja peavalu, väsimus, unisus, mis võib olla hapnikuvaegusesümptom. Seda tüüpi reaktsioonide tekkimisel võib teie arst otsustada infusiooni lõpetada või seda aeglustada.

Tenkasi võib mõjutada laborianalüüse, millega mõõdetakse teie vere hüübimisvõimet, ning võib põhjustada vääraid tulemusi.

Antibiootikumid, sealhulgas Tenkasi, võitlevad küll teatavate bakterite vastu, kuid ei pruugi olla aktiivsed teiste bakterite või seente vastu, mille kasv võib seetõttu jätkuda. Seda nimetatakse ülekasvuks. Arst jälgib teid sel juhul ja määrab vajaduse korral ravi.

Pärast Tenkasi saamist võib teil tekkida uus infektsioon muus nahapiirkonnas. Teie arst peab teid sel juhul jälgima ja ravima vastavalt vajadusele.

Lapsed ja noorukid

Tenkasi't ei tohi kasutada alla 3 kuu vanustel lastel. Tenkasi kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tenkasi

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui teile kavatsetakse manustada verd vedeldavat ravimit fraktsioneerimata hepariini, öelge oma arstile, kui olete saanud viimase 5 päeva (120 tunni) jooksul Tenkasi't.

Eriti tähtis on öelda arstile, kui kasutate vere hüübimist vähendavaid ravimeid (suukaudsed antikoagulandid, nt kumariini antikoagulandid). Tenkasi võib mõjutada tulemusi teie laboratoorsetes analüüsides või isetehtud testides, mis näitavad teie vere hüübimist (INR), ning võib põhjustada vääraid tulemusi kuni 12 tundi pärast infusiooni.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Te ei tohi seda ravimit saada raseduse ajal, välja arvatud, kui selle kasulikkust loetakse tähtsamaks imikul tekkivast riskist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tenkasi põhjustab peeringlust, mis võib omakorda mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

3. Kuidas teile Tenkasi't manustatakse

Tenkasi on saadaval Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg-na. Neil kahel ravimil on erinev oritavantsiini sisaldus viaalis, infusiooni kestus ja valmistamise juhised manustamiseks.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile ettevaatlikult Tenkasi 400 mg veeniinfusioonina (tilgutiga).

Soovitav annus täiskasvanutele on üks 1200 mg ühekordne infusioon (vastab kolmele 400 mg viaalile), mida manustatakse veeni 3 tunni jooksul.

Lastele vanuses 3 kuud ja vanemad arvutatakse soovitatud Tenkasi annus võttes arvesse nende kehakaalu ja vanust: üks ühekordne infusioon 15 mg 1 kg kehakaalu kohta manustatakse veeni 3 tunni jooksul (maksimaalne annus 1200 mg). Palun vt lisainformatsiooni lõigus 6.

Kui teile manustatakse Tenkasi't rohkem kui ette nähtud

Teie arst otsustab, kuidas teid ravida, sealhulgas ravi lõpetamise ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes jälgimise üle.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni infusiooniga seotud reaktsioon, sealhulgas mõni järgmistest sümptomitest:

- näo ja ülakeha nahaõhetus, nõgestõbi, sügelus ja/või lööve;
- vilistav hingamine;
- hingeldus;
- kiiresti tekkiv kõriümbruse turse või nahaalune turse;
- vappumine või värinad;
- kiire või nõrk pulss;
- valu või pitsitustunne rinnus;
- vererõhu langus (mis võib põhjustada minestustunnet või pearinglust).

Sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.

Teised kõrvaltoimed esinevad järgmiste sagedustega:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- normaalsest väiksem punaliblede arv või hemoglobiinitase;
- pearinglus;
- peavalu;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- valu või ärritus süstekohal;
- kihelus, lööve;
- lihasvalu;
- maksaensüümide produktsiooni suurenemine (vereanalüüside põhjal);
- südamepekslemine või südame löögisageduse suurenemine;
- infektsiooni süvenemine või uue infektsiooni tekkimine muus nahapiirkonnas;
- naha või nahaaluskoe turses ja punetav piirkond, mis on puudutades kuum ja valulik;
- mäda kogunemine naha alla.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- normaalsest kõrgem üht tüüpi valgeliblede, eosinofiilide tase (eosinofiilia);
- madal vere glükoositase;
- kusiha suure sisaldus veres;
- vere bilirubiinitaseme tõus;
- raske lööve;
- õhetus;
- kõõluse ümbruse põletik (tenosünoviit);
- bakteriaalne luuinfektsioon (osteomüeliit);
- vere trombotsüütide normaalsest madalam arv (trombotsütopeenia);
- kõhuvalu;
- valu rinnus;
- palavik;
- õhupuudus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000st)

- peavalu, väsimus, unisus, mis võivad olla kudede madala hapnikusisalduse sümptomid (hüpoksia);
- seljavalu;
- kaelavalu;

- külmavärinad;
- värinad.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel esinenud kõrvaltoimed sarnanevad kõrvaltoimetele täiskasvanutel. Kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult lastel on ärrituvus, muudatused EKGs südame jälgimisel (mööduv, asümptomaatiline ja ei ole seotud teiste EKG muudatustega), soolestiku põletik (*Clostridioides difficile* koliit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tenkasi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 12 tundi temperatuuril 25°C ja 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, kui Tenkasi on lahjendatud glükoosi 5% intravenoosse infusiooni kotis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tenkasi sisaldab

- Toimeaine on oritavantsiin. Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 400 mg oritavantsiinile.
- Teised koostisained on mannitool ja fosforhape (pH kohandamiseks).

Kuidas Tenkasi välja näeb ja pakendi sisu

- Tenkasi on infusioonilahuse kontsentradi pulber.
- Tenkasi on valge kuni valkjast pulber, mida turustatakse 50 ml klaasviaalis.
- Tenkasi on saadaval karbis, mis sisaldab 3 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25

50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 AG / 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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tenkasi on ette nähtud intravenoosseks (i.v.) manustamiseks ainult pärast selle lahustamist ja lahjendamist.

Tenkasi't tuleb valmistada järgides aseptilisi protseduure.

Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena.
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus.
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahjendites. Järgige hoolikalt soovitatud annustamise juhiseid mõlema ravimi kohta.

Kolm Tenkasi 400 mg viaali tuleb esmalt lahustada ja lahjendada, et valmistada üks ainult ühekordseks kasutamiseks 1200 mg i.v. annus. Pulber tuleb enne kasutamist lahustada steriilse süsteveega ja saadud kontsentraat lahjendada 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis. Lahustatud lahus ja lahjendatud infusioonilahus peavad mõlemad olema selged, värvitud kuni helekollased lahused. Parenteraalseid ravimeid tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida võõrosakeste puudumise suhtes. Tenkasi valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure.

Täiskasvanud

Ühe 1200 mg i.v. annuse valmistamiseks on vaja lahustada ja lahjendada kolmes Tenkasi 400 mg viaalis sisalduv pulber.

Lahustamine: kolmes Tenkasi 400 mg viaalis sisalduva pulbri manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb järgida aseptilisiprotseduure.

- Lahustamiseks tuleb igasse viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml steriilset süstevett, et saada igas viaalis 10 mg/ml lahus. Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav steriilne süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seina.
- Iga viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja Tenkasi pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahustatud lahus tuleb kohe lahjendada 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kottis.

Lahjendamine: ühe 1200 mg i.v. infusiooni manustamiseks on vaja kasutada kolmes viaalis ettevalmistatud lahus. Lahjendamiseks võib kasutada ainult 5% glükoosilahust sisaldavat intravenooset kotti.

Lahjendamiseks:

- Tõmmake 1000 ml 5% glükoosilahust sisaldavast intravenoossest kotist 120 ml välja ja visake ära.
- Tõmmake kolmest ettevalmistatud viaalist igaühel 40 ml välja ja lisage 5% glükoosilahust sisaldavasse intravenoosesse kotti, et kotti maht oleks 1000 ml. Sellega saate oritavantsiini kontsentratsiooniks 1,2 mg/ml. Manustamise ettevalmistamiseks tuleb kasutada polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist kotte.

Kasutamine lastel (3 kuu vanused kuni < 18 aastased)

Arvutage oritavantsiini annus vastavalt patsiendi kehakaalule (üks ühekordne infusioon 15mg/kg manustatakse intravenoosselt 3 tunni jooksul).

Tehke kindlaks oritavantsiini viaalide arv, mis on patsiendi jaoks vajalik (iga viaal sisaldab 400 mg).

Lahustamine:

- Lahustamiseks tuleb igasse viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml süstevett, et saada igas viaalis 10 mg/ml lahus.
- Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seina.
- Iga viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahjendamine: lahjendamiseks võib kasutada ainult 5% glükoosilahuse i.v. kotti. Lahjendamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahust.

Lahjendamiseks:

Võtke steriilse süstlaga vajalik mahus oritavantsiini ja lisage see i.v. kotti, mis sisaldab steriilset glükoosi 5% lahust (palun vt tabel 1 vastavat näidet). I.v. kotti suurus sõltub manustatavast kogumahust. Väikeste koguste jaoks võib kasutada süstlapumpa.

Table 1. 15 mg/kg oritavantsiini 3-tunnine infusioon (kontsentratsioon 1,2 mg/ml)

Patsiendi kehakaal (kg)	Arvutatud oritavantsiini annus (mg)	Infusiooni kogumaht (ml)	Lahustatud oritavantsiini maht (ml)	Glükoosilahuse maht, mida lisada i.v. kotti (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

Arvutuskäik

1) Kasuta patsiendi tegelikku kaalu—ÜMARD AINULT LÄHIMA TÄISARVUNI

2) Annus: kehakaal (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maksimaalne annus 1200 mg)

3) Infusiooni kogumaht: annus (mg) ÷ 1.2 mg/ml = _____ ml

4) Lahustatud oritavantsiini maht: annus (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) 5% glükoosilahuse maht, mida lisada i.v. kotti: infusiooni kogumaht (C) – Lahustatud oritavantsiini maht (D) = _____ ml

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 12 tundi temperatuuril 25 °C ja 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C pärast 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis lahjendamist.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tenkasi 1200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber oritavantsiin (*oritavancinum*)

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tenkasi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tenkasi saamist
3. Kuidas teile Tenkasi't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tenkasi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tenkasi ja milleks seda kasutatakse

Tenkasi on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena oritavantsiini. Oritavantsiin kuulub antibiootikumide rühma (lipoglükopeptiid-antibiootikum), mis võivad hävitada teatavaid baktereid või peatada nende kasvu.

Tenkasi't kasutatakse naha ja nahaaluskudede infektsioonide raviks.

See on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanutel.

Tenkasi't võib kasutada ainult grampositiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide raviks. Segainfektsioonide korral, mille puhul on kahtlus, et põhjustajateks on ka muid baktereid, määrab arst teile koos Tenkasi'ga muid sobivaid antibiootikume.

2. Mida on vaja teada enne Tenkasi saamist

Teile ei tohi Tenkasi't manustada

- kui olete oritavantsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui eeldatavalt te võite vajada verd vedeldavat ravimit (fraktsioneerimata naatriumhepariini) 5 päeva (120 tunni) jooksul pärast Tenkasi manustamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tenkasi saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon mõne muu glükopeptiid-antibiootikumi suhtes (näiteks vankomütsiin ja telavantsiin);
- kui teil on varem tekkinud antibiootikumravi ajal või järel raske kõhulahtisus;
- kui teil on bakteriaalne luuinfektsioon (osteomüeliit) või selle kahtlus. Arst määrab teile vajaliku ravi;
- kui teil on või on kahtlus, et teil on nahal valulik mädakolle (abstsess). Arst määrab teile vajaliku ravi.

Tenkasi intravenoossed infusioonid võivad põhjustada ülakeha nahaõhetust, nõgestõbe, sügelust ja/või löövet. Täheldatud on ka infusiooniga seotud reaktsioone nagu valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad, värinad, seljavalu, kaelavalu, õhupuudus, kõhuvalu, palavik ja peavalu, väsimus, unisus, mis võib olla hapnikuvaegusesümptom. Seda tüüpi reaktsioonide tekkimisel võib teie arst otsustada infusiooni lõpetada või seda aeglustada.

Tenkasi võib mõjutada laborianalüüse, millega mõõdetakse teie vere hüübimisvõimet, ning võib põhjustada vääraid tulemusi.

Antibiootikumid, sealhulgas Tenkasi, võitlevad küll teatavate bakterite vastu, kuid ei pruugi olla aktiivsed teiste bakterite või seente vastu, mille kasv võib seetõttu jätkuda. Seda nimetatakse ülekasvuks. Arst jälgib teid sel juhul ja määrab vajaduse korral ravi.

Pärast Tenkasi saamist võib teil tekkida uus infektsioon muus nahapiirkonnas. Teie arst peab teid sel juhul jälgima ja ravima vastavalt vajadusele.

Lapsed ja noorukid

Tenkasi't ei tohi kasutada alla 18 aastastel lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Tenkasi

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui teile kavatsetakse manustada verd vedeldavat ravimit fraktsioneerimata hepariini, öelge oma arstile, kui olete saanud viimase 5 päeva (120 tunni) jooksul Tenkasi't.

Eriti tähtis on öelda arstile, kui kasutate vere hüübimist vähendavaid ravimeid (suukaudsed antikoagulandid, nt kumariini antikoagulandid). Tenkasi võib mõjutada tulemusi teie laboratoorsetes analüüsides või isetehtud testides, mis näitavad teie vere hüübimist (INR), ning võib põhjustada vääraid tulemusi kuni 12 tundi pärast infusiooni.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Te ei tohi seda ravimit saada raseduse ajal, välja arvatud, kui selle kasulikkust loetakse tähtsamaks imikul tekkivast riskist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tenkasi põhjustab peeringlust, mis võib omakorda mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

Tenkasi sisaldab tsüklodekstriini

Tenkasi 1 200 mg sisaldab 2 400 mg of hüdroksüpropüülbetadeksi igas viaalis, mis on võrdne 9,6 mg/ml-ga.

3. Kuidas teile Tenkasi't manustatakse

Tenkasi on saadaval Tenkasi 1200 mg ja Tenkasi 400 mg-na. Neil kahel ravimil on erinev oritavantsiini sisaldus viaalis, infusiooni kestus ja valmistamise juhised manustamiseks.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile ettevaatlikult Tenkasi 1200 mg veeniinfusioonina (tilgutiga).

Soovitav annus on üks 1200 mg ühekordne infusioon, mida manustatakse veeni 1 tunni jooksul.

Kui teile manustatakse Tenkasi't rohkem kui ette nähtud

Teie arst otsustab, kuidas teid ravida, sealhulgas ravi lõpetamise ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes jälgimise üle.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni infusiooniga seotud reaktsioon, sealhulgas mõni järgmistest sümptomitest:

- näo ja ülakeha nahaõhetus, nõgestõbi, sügelus ja/või lööve;
- vilistav hingamine;
- hingeldus;
- kiiresti tekkiv kõriümbruse turse või nahaalune turse;
- vappumine või värinad;
- kiire või nõrk pulss;
- valu või pitsitustunne rinnus;
- vererõhu langus (mis võib põhjustada minestustunnet või pearinglust).

Sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.

Teised kõrvaltoimed esinevad järgmiste sagedustega:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- normaalsest väiksem punaliblede arv või hemoglobiinitase;
- pearinglus;
- peavalu;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- valu või ärritus süstekohal;
- kihelus, lööve;
- lihasvalu;
- maksaensüümide produktsiooni suurenemine (vereanalüüside põhjal);
- südamepekslemine või südame löögisageduse suurenemine;
- infektsiooni süvenemine või uue infektsiooni tekkimine muus nahapiirkonnas;
- naha või nahaaluskoe turses ja punetav piirkond, mis on puudutades kuum ja valulik;
- mäda kogunemine naha alla.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- normaalsest kõrgem üht tüüpi valgeliblede, eosinofiilide tase (eosinofiilia);
- madal vere glükoositase;
- kusihaape suur sisaldus veres;
- vere bilirubiinitaseme tõus;
- raske lööve;
- õhetus;
- kõõluse ümbruse põletik (tenosünoviit);
- bakteriaalne luuinfektsioon (osteomüeliit);
- vere trombotsüütide normaalsest madalam arv (trombotsütopeenia);
- kõhuvalu;
- valu rinnus;
- palavik;
- õhupuudus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000st)

- peavalu, väsimus, unisus, mis võivad olla kudede madala hapnikusisalduse sümptomid (hüpoksia);
- seljavalu;
- kaelavalu;
- külmavärinad;
- värinad.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tenkasi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või viaalil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 4 tundi temperatuuril 25°C ja 12 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C kui Tenkasi on lahjendatud 5% glükoosi või 0,9 % naatriumkloriidi intravenoosses kotis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tenkasi sisaldab

- Toimeaine on oritavantsiin. Üks viaal sisaldab oritavantsiindifosfaati koguses, mis vastab 1200 mg oritavantsiinile.
- Teised koostisained on hüdroksüpropüülbetadeks (vt lõik „Tenkasi sisaldab tsüklodekstriini“), mannitool ja fosforhape (pH kohandamiseks), naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks).

Kuidas Tenkasi välja näeb ja pakendi sisu

- Tenkasi on infusioonilahuse kontsentradi pulber.
- Tenkasi on valge kuni valkjas kuni roosa pulber, mida turustatakse 50 ml klaasviaalis.
- Tenkasi on saadaval karbis, mis sisaldab 1 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 AG / 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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tenkasi on ette nähtud intravenoosseks (i.v.) manustamiseks ainult pärast selle lahustamist ja lahjendamist.

Tenkasi't tuleb valmistada järgides aseptilisi protseduure.

Oritavantsiini sisaldavaid ravimeid on kaks (Tenkasi 400 mg ja Tenkasi 1200 mg):

- mis on saadaval erinevate oritavantsiini annuste tugevustena.
- neil on erinev soovitatav infusiooni kestus.
- neil on erinevad valmistamise juhised, seal hulgas on erinevused lahustamises, lahjendamises ja sobivates lahjendites.

Järgige hoolikalt soovitatud annustamise juhiseid mõlema ravimi kohta.

Tenkasi 1200 mg viaal tuleb esmalt lahustada ja lahjendada, et valmistada üks ainult ühekordseks kasutamiseks 1200 mg i.v. annus. Pulber tuleb enne kasutamist lahustada steriilse süsteveega ja saadud kontsentraat lahjendada 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) intravenoosse infusiooni kotis. Lahustatud lahus ja lahjendatud infusioonilahus peavad mõlemad olema selged, värvitud kuni roosad lahused. Parenteraalseid ravimeid tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida võõrosakeste puudumise suhtes. Tenkasi valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure.

Lahustamine:

- Lahustamiseks tuleb igasse viaali steriilset süstalt kasutades lisada 40 ml steriilset süstevett, et saada igas viaalis 30 mg/ml lahus.
- Liigse vahutamise vältimiseks on soovitatav steriilne süstevesi lisada ettevaatlikult mööda viaali seina.
- Viaali tuleb vahutamise vältimiseks ja Tenkasi pulbri täieliku lahustumise tagamiseks ettevaatlikult keerutada.

Lahjendamine: lahjendamiseks kasutada 5% glükoosilahuse või 9 mg/ml 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusiooni kotti.

Lahjendamiseks:

- Tõmmake 250 ml 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi intravenoossest kotist 40 ml välja ja visake ära.
- Tõmmake ettevalmistatud viaalist 40 ml välja ja lisage 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi intravenoossesse kotti, et koti maht oleks 250 ml. Sellega saate oritavantsiini kontsentratsiooniks 4,8 mg/ml. Manustamise ettevalmistamiseks tuleb kasutada polüpropüleenist või polüvinüülkloriidist kotte.

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 4 tundi temperatuuril 25 °C ja 12 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C pärast 5% glükoosilahuse või 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusiooni kotis lahjendamist.