

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 400 mg oritavancina.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 10 mg oritavancina.

Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine za infuziju sadrži 1,2 mg oritavancina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tenkasi je indiciran za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Jedna doza od 1200 mg primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina

Jedna doza od 15 mg/kg primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata (najviše 1200 mg). Vidjeti Tablicu 1 za relevantan primjer te dio 6.6 za dodatna pojašnjenja.

Tablica 1: 15 mg/kg doza oritavancina prema tjelesnoj težini: 3-satna infuzija (koncentracija 1,2 mg/ml)

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Izračunata doza oritavancina (mg)	Ukupni volumen infuzije (ml)	Volumen rekonstituiranog oritavancina (ml)	Volumen 5%-tne vodene otopine glukoze koja se dodaje u vrećicu za i.v. infuziju (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

Posebne skupine bolesnika

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu . Dostupni su vrlo ograničeni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Oštećenje bubrega nije imalo klinički značajan učinak na izloženost oritavancinu (vidjeti dio 5.2), međutim potreban je oprez pri propisivanju oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Oritavancin se ne uklanja iz krvi postupcima hemodijalize.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2). Farmakokinetika oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nije procijenjena, međutim, na temelju farmakokinetičkih parametara, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre utjecalo na izloženost oritavancinu. Stoga, iako je potreban oprez pri propisivanju oritavancina bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost oritavancina u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 3 mjeseca nisu još ustanovljene.

Način primjene

Intravenska primjena.

Postoje dva lijeka koja sadrže oritavancin (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite preporučeno doziranje (vidjeti dio 4.2) i upute o rekonstituciji i razrjeđivanju za Tenkasi 400 mg prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Svaku od tri bočice od 400 mg najprije treba rekonstituirati sa 40 ml sterilne vode za injekcije. Rekonstituirane otopine treba izvući i dodati u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 1000 ml 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu tijekom 3 sata (vidjeti dio 6.6).

Za razrjeđivanje se smije koristiti samo 5%-tna vodena otopina glukoze. Za razrjeđivanje se ne smije koristiti otopina natrijevog klorida (vidjeti dio 6.2).

Pogledajte Tenkasi 1200 mg za relevantne informacije o drugom lijeku koji sadrži oritavancin.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uporaba intravenskog nefrakcioniranog heparinnatrija je kontraindicirana tijekom 120 sati (5 dana) nakon primjene oritavancina jer rezultati testa aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) mogu ostati lažno povišeni tijekom 120 sati nakon primjene oritavancina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

S primjenom oritavancina prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok. Ako se pojavi akutna reakcija preosjetljivosti tijekom infuzije oritavancina, potrebno je odmah prekinuti infuziju i osigurati odgovarajuće potporno liječenje.

Nema podataka o križnoj reaktivnosti između oritavancina i drugih glikopeptida, uključujući vankomicin. Prije primjene oritavancina, važno je pomno se raspitati o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na glikopeptide (npr. vankomicin, telavancin). Zbog mogućnosti križne preosjetljivosti, potrebno je pažljivo pratiti bolesnike koji u anamnezi imaju bilo kakvu preosjetljivost na glikopeptide tijekom i nakon infuzije.

Reakcije povezane s infuzijom

Oritavancin se daje intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom. Intravenske infuzije oritavancina mogu prouzročiti reakcije kao što su naleti crvenila u gornjem dijelu tijela, urtikarija, svrbež i/ili osip. Reakcije povezane s infuzijom karakterizirane s boli u prsištu, nelagodom u prsištu, zimicom, tremorom, boli u leđima, boli u vratu, dispnejom, hipoksijom, boli u abdomenu i vrućicom opažene su kod primjene oritavancina, uključujući pojavu nakon primjene više od jedne doze oritavancina tijekom jednog terapijskog ciklusa. Ako se pojavi reakcija, zaustavljanje ili usporavanje infuzije može dovesti do prestanka tih simptoma (vidjeti dio 4.8).

Potreba za dodatnim antibakterijskim lijekovima

Oritavancin je aktivan samo protiv gram-pozitivnih bakterija (vidjeti dio 5.1). U miješanim infekcijama kada postoji sumnja na gram-negativne i/ili određene vrste anaerobnih bakterija, oritavancin se mora primjenjivati istodobno s odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima).

Istodobna primjena varfarina

Uočeno je da oritavancin umjetno produljuje protrombinsko vrijeme (PV) i međunarodni normalizirani omjer (INR) do 12 sati, što čini praćenje antikoagulacijskog učinka varfarina nepouzdanim do 12 sati nakon doze oritavancina.

Interferencija s testovima koagulacije

Uočeno je da oritavancin interferira s određenim laboratorijskim testovima koagulacije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Koncentracije oritavancina koje su pronađene u krvi bolesnika nakon primjene jedne doze pokazale su da umjetno produljuju:

- aPTV tijekom 120 sati
- PV i INR tijekom 12 sati
- aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ) tijekom 24 sata

- vrijeme zgrušavanja silicijem (SVZ) tijekom 18 sati i
- Dilute Russell's Viper Venom Test (DRVVT) tijekom 72 sata.

Ti učinci rezultat su oritavancina što se veže za fosfolipidne reagense i sprječava njihovo djelovanje; fosfolipidni reagensi aktiviraju zgrušavanje u uobičajenim laboratorijskim testovima koagulacije. Kod bolesnika kojima je potrebno praćenje aPTV-a unutar 120 sati nakon doze oritavancina može se razmotriti uporaba testa koagulacije neovisnog o fosfolipidima, npr. (kromogeni) test faktora Xa ili primjena drugog antikoagulansa koji ne zahtijeva praćenje aPTV-a.

Oritavancin ne utječe na kromogeni test faktora Xa, test trombinskog vremena (TT) i testove korištene za dijagnozu heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). *In vitro*, 46,6 µg/ml oritavancina nije utjecalo na test rezistencije na aktiviran protein C (eng. *Activated Protein C Resistance*, APCR), što ukazuje da postoji mala vjerojatnost da će oritavancin utjecati na taj test. Međutim, APCR je test temeljen na fosfolipidima i ne može se isključiti da bi više koncentracije oritavancina koje mogu nastati tijekom kliničke upotrebe mogle utjecati na ovaj test.

U kliničkim i nekliničkim ispitivanjima nije zapažen utjecaj oritavancina na *in vivo* koagulacijski sustav.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kod primjene oritavancina zabilježeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s antibakterijskim djelovanjem, koji mogu poprimiti oblik od blagog proljeva do onog opasnog po život. Stoga je ovu dijagnozu nužno uzeti u obzir u bolesnika koji se javljaju zbog proljeva neposredno nakon primjene oritavancina (vidjeti dio 4.8). U takvoj okolnosti treba razmotriti primjenu standardnih potpornih mjera zajedno s primjenom specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*.

Superinfekcija

Primjena antibakterijskih lijekova može povećati rizik od pretjeranog rasta mikroorganizama koji nisu osjetljivi na ovaj lijek. Ako nastupi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Osteomijelitis

U kliničkim ispitivanjima liječenja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3, prijavljeno je više slučajeva osteomijelitisa u skupni liječenoj oritavancinom nego u skupini liječenoj vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi osteomijelitisa nakon primjene oritavancina. Ako postoji sumnja na osteomijelitis, ili je on dijagnosticiran, treba uvesti odgovarajuće alternativno antibakterijsko liječenje.

Apsces

U kliničkim ispitivanjima faze 3, prijavljeno je nešto više slučajeva novih apscesa u skupini liječenoj oritavancinom nego u skupini liječenoj vankomicinom (4,6% naspram 3,4%) (vidjeti dio 4.8). Ako nastupe novi apscesi, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Ograničenost kliničkih podataka

U dvama glavnim ispitivanjima akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis, apscese i infekcije rana. Druge vrste infekcija nisu ispitane. Postoji ograničeno iskustvo u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bakterijemijom, perifernom vaskularnom bolesti ili neutropenijom, u imunokompromitiranih bolesnika, u bolesnika u dobi >65 godina, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari metabolizirane citokromom P450

Provedeno je ispitivanje probira interakcija između lijekova u zdravih dobrovoljaca (n= 16) kojim se procjenjivala istodobna primjena jedne doze od 1200 mg oritavancina s probnim supstratima za nekoliko enzima CYP450. Oritavancin se pokazao nespecifičnim, slabim inhibitorom (CYP2C9 i CYP2C19) ili slabim induktorom (CYP3A4 i CYP2D6) nekoliko CYP izoformi.

Potreban je oprez kod istodobne primjene oritavancina i lijekova s uskim terapijskim prozorom koji se pretežno metaboliziraju jednim od zahvaćenih CYP450 enzima (npr. varfarin), jer istodobna primjena može povećati (npr. kod supstrata CYP2C9) ili smanjiti (npr. kod supstrata CYP2D6) koncentracije lijeka s uskim terapijskim rasponom. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočili znakovi toksičnosti ili nedostatak djelotvornosti ako su dobili oritavancin dok su se liječili spojem na koji je oritavancin možda utjecao (npr. bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočilo krvarenje, ako su istodobno primali oritavancin i varfarin) (vidjeti dio 4.4). U 36 zdravih dobrovoljaca provedeno je ispitivanje radi procjene učinka interakcije između lijekova, jedne doze od 1200 mg oritavancina na farmakokinetiku S-varfarina nakon jedne doze. Farmakokinetika S-varfarina procijenjena je nakon primjene jedne doze samog varfarina od 25 mg, ili primjene na početku, 24 ili 72 sata nakon jedne doze oritavancina od 1200 mg. Rezultati nisu pokazali učinke oritavancina na AUC i C_{max} S-varfarina.

Interakcija lijeka s laboratorijskim pretragama (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Oritavancin se veže za i sprječava djelovanje fosfolipidnih reagensa koji aktiviraju zgrušavanje u uobičajenim laboratorijskim testovima koagulacije. Koncentracije oritavancina dostignute u krvi nakon doza od 1200 mg mogu proizvesti lažno povišene vrijednosti kod određenih laboratorijskih testova (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Testovi koagulacije na koje utječe oritavancin

Test	Trajanje interferencije
Protrombinsko vrijeme (PT)	Do najviše 12 sati
Međunarodni normalizirani omjer (INR)	Do najviše 12 sati
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)	Do najviše 120 sati
Aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ)	Do najviše 24 sata
Vrijeme zgrušavanja silicijem (VZS)	Do najviše 18 sati
Dilute Russell's Viper Venom Time (DRVVT)	Do najviše 72 sata

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni oritavancina u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Tenkasi tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje oritavancinom.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se oritavancin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se oritavancin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Tenkasi

uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetno djelovanje na plodnost kod primjene najviših koncentracija oritavancina. Međutim nema podataka o utjecaju oritavancina na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tenkasi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može se javiti omaglica, koja može utjecati na upravljanje vozilima i rad sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave ($\geq 5\%$) bile su: mučnina, reakcije preosjetljivosti, reakcije na mjestu infuzije i glavobolja. Najčešće prijavljivana ozbiljna nuspojava bila je celulitis (1,1%). Najčešće prijavljivani razlozi za prekid liječenja bili su celulitis (0,4%) i osteomijelitis (0,3%). Bolesnice su imale višu stopu prijavljivanja nuspojava nego bolesnici.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave oritavancina iz udruženih kliničkih ispitivanja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom oritavancina razvrstane su prema organskim sustavima u sljedećoj tablici.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 3: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije		
	Često	Celulitis, apsces (na ekstremitetu i potkožni)
	Manje često	Osteomijelitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	Često	Anemija
	Manje često	Eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		
	Manje često	Preosjetljivost (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), anafilaktička reakcija
	Nepoznato	Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	Manje često	Hipoglikemija, hiperurikemija
Poremećaji živčanog sustava		
	Često	Glavobolja, omaglica
	Rijetko	Tremor*
Srčani poremećaji		
	Često	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	Manje često	Bronhospazam, piskanje, dispneja*
	Rijetko	Hipoksija*

Poremećaji probavnog sustava		
	Često	Mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija
	Manje često	Bol u abdomenu*
Poremećaji jetre i žuči		
	Često	Poremećene vrijednosti pretraga funkcije jetre (povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza)
	Manje često	Povišen bilirubin u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	Često	Urtikarija, osip, svrbež
	Manje često	Leukocitoklastični vaskulitis, angioedem, multiformni eritem, naleti crvenila
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	Često	Mialgija
	Manje često	Tenosinovitis
	Rijetko	Bol u leđima*, bol u vratu*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	Često	Reakcije na mjestu infuzije**
	Manje često	Bol u prsištu*, pireksija*
	Rijetko	Nelagoda u prsištu*, zimica*

*Ove nuspojave mogu biti povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4.)

** Reakcije na mjestu infuzije uključuju: flebitis na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije, ekstravazaciju, otvrdnuće, svrbež, osip, periferni edem.

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima iz jednog ispitivanja u kojem je 38 bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 18 godina sa suspektnom ili potvrđenom gram-pozitivnom bakterijskom infekcijom primalo Tenkasi. Sveukupno, sigurnosni profil u ovih 38 bolesnika bio je sličan onom uočenom u odrasloj populaciji. Sljedeće nuspojave koje nisu navedene u Tablici 3 za odrasle bolesnike primijećene su u ne više od 1 pedijatrijskog bolesnika: razdražljivost, produljeni QT interval na elektrokardiogramu (prolazno, asimptomatsko i nije povezano s drugim odstupanjima na EKG-u), kolitis izazvan bakterijom *Clostridioides difficile* (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkom programu s 3017 ispitanika liječenih oritavancinom nije bilo incidencije slučajnog predoziranja oritavancinom.

Oritavancin se ne uklanja iz krvi postupcima hemodijalize. U slučaju predoziranja, treba primijeniti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XA05

Mehanizam djelovanja

Oritavancin ima tri mehanizma djelovanja: (i) inhibiciju koraka transglikozilacije (polimerizacije) u biosintezi stanične stijenke vezivanjem za osnovni peptid prekursora peptidoglikana; (ii) inhibiciju koraka transpeptidacije (unakrsnog povezivanja) u biosintezi stanične stijenke vezivanjem za peptidne prenosne segmente stanične stijenke i (iii) narušavanje integriteta bakterijske membrane, dovodeći do depolarizacije, permeabilizacije i brze stanične smrti.

Rezistencija

Gram-negativni organizmi intrinzično su rezistentni na sve glikopeptide, uključujući oritavancin.

Rezistencija na oritavancin opažena je *in vitro* u izolatima bakterije *Staphylococcus aureus* otpornim na vankomicin. Nema poznate križne rezistencije između oritavancina i neglikopeptidnih skupina antibiotika.

Oritavancin pokazuje smanjenu aktivnost *in vitro* protiv određenih gram-pozitivnih organizama rodova *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus* koji su intrinzično rezistentni na glikopeptide.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) utvrdilo je sljedeće granične vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK):

Tablica 4: Kriteriji za interpretaciju osjetljivosti za oritavancin

Skupina organizama	Granične vrijednosti MIK-a (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (skupine A, B, C, G)	0,25	0,25
Skupina viridans streptokoka (samo skupina <i>S. anginosus</i>)	0,25	0,25

S=osjetljiva, R=rezistentna

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos

Omjer površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) i minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) oritavancina za infektivni organizam pokazao se parametrom koji je najbolje povezan s djelotvornošću.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost se dokazala u kliničkim ispitivanjima protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na oritavancin *in vitro*.

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* skupina (uključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije utvrđena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena iako ispitivanja *in vitro* upućuju da bi bili osjetljivi na oritavancin u nedostatku stečenih mehanizama rezistencije:

- Beta-hemolitički streptokoki skupine G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Pedijatrijska populacija

Tenkasi je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura u jednom otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1 koje je uključivalo 38 bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina koji su primali oritavancin. Cilj ispitivanja bio je procijeniti farmakokinetiku, sigurnost i podnošljivost intravenske (i.v.) infuzije oritavancina u bolesnika sa suspektom ili potvrđenom gram-pozitivnom bakterijskom infekcijom za koju su primali standardnu antibiotsku terapiju ili u bolesnika koji su primali perioperativnu antibiotsku profilaksu. Primarna mjera ishoda bila je površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC); sekundarne mjere ishoda uključile su procjenu sigurnosti i druge farmakokinetičke parametre.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tenkasi u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 0 do <3 mjeseca u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Oritavancin pokazuje linearnu farmakokinetiku u dozi do 1200 mg. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) maksimalne koncentracije oritavancina (C_{max}) i AUC_{0-72} u bolesnika s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura koji dobivaju jednokratnu dozu od 1200 mg je 112 ($\pm$ 34,5) μ g/ml, odnosno 1470 ($\pm$ 582) μ g•h/ml.

Distribucija

Oritavancin je približno 85% vezan za proteine ljudske plazme. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procjenjuje se da je srednja vrijednost ukupnog volumena distribucije u populaciji približno 87,6 l, što pokazuje da se oritavancin opsežno distribuira u tkiva.

Izloženosti (AUC_{0-24}) oritavancinu u tekućini unutar mjehura na koži bile su 20% od onih u plazmi nakon jedne doze od 800 mg u zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Nisu opaženi metaboliti u plazmi pasa ni u žuči štakora liječenih oritavancinom. Osim toga, ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima *in vitro* pokazala su da se oritavancin ne metabolizira.

Eliminacija

Nije provedeno ispitivanje masene bilance u ljudi. U ljudi, manje od 1% doze nađeno je u obliku ishodišne djelatne tvari u fecesu, a 5% u mokraći nakon 2 tjedna uzimanja uzoraka, što pokazuje da se oritavancin sporo izlučuje u neizmijenjenom obliku.

Srednji poluvijek eliminacije oritavancina iz plazme je 245 sati (14,9% CV) na temelju populacijske farmakokinetičke analize bolesnika s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura koji primaju jednokratnu dozu od 1200 mg. Procjenjuje se da je srednji ukupni klirens populacije 0,445 l/h (27,2 %CV).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi utvrđen je odnos između visine i klirensa, pri čemu se klirens povećava s povećanjem visine. Nije potrebna prilagodba doze prema visini.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika oritavancina proučavana je u ispitivanjima akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, CrCL ≥ 90 ml/min (n= 213), blagim oštećenjem funkcije bubrega, CrCL 60-89 ml/min (n= 59), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, CrCL 30-59 ml/min (n= 22) i teškim oštećenjem funkcije bubrega CrCL <30 ml/min (n= 3). Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajnog utjecaja na izloženost oritavancinu. Nisu provedena zasebna ispitivanja u bolesnika na dijalizi.

Nije potrebna prilagodba doziranja oritavancina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok su podaci o teškom oštećenju funkcije bubrega previše ograničeni za davanje preporuke o prilagodbi doze.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika oritavancina procijenjena je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, n= 20) i uspoređena sa zdravim ispitanicima (n= 20) koji su odgovarali po spolu, dobi i tjelesnoj težini. Nije bilo značajnih promjena u farmakokinetici oritavancina u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Nije potrebna prilagodba doziranja oritavancina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana.

Utjecaj dobi, tjelesne težine, spola i rase

Populacijska farmakokinetička analiza ispitivanja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom u bolesnika pokazala je da spol, dob, tjelesna težina ili rasa nisu imali klinički značajan utjecaj na izloženost oritavancinu. Nije potrebna prilagodba doziranja u tim podskupinama.

Pedijatrijska populacija

Kompartmentalna populacijska analiza pokazala je da je doza od 15 mg/kg proizvela srednju vrijednost AUC₀₋₇₂ izvedenu iz modela koja je bila unutar ciljnog raspona za odrasle (965 - 2095 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) za sve simulirane pedijatrijske skupine u rasponu od 3 mjeseca do < 18 godina (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Farmakokinetički parametri oritavancina izvedeni iz modela [srednja vrijednost (SD)] za pedijatrijske i odrasle bolesnike korištenjem populacijske farmakokinetičke analize

Populacija	AUC₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) <i>Srednja vrijednost (SD)</i>	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) <i>Srednja vrijednost (SD)</i>
Odrasli	1530 (565)	138 (31,7)
12 do <18 godina	2065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 do <12 godina	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 do < 6 godina	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Od 3 mjeseca do <2 godine	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primarni štetni učinak primjene oritavancina u štakora i pasa bila je nakupljanje eozinofilnih zrnaca povezano s dozom u tkivnim makrofagima, uključujući hepatocite, epitelne stanice bubrežne kore, stanice nadbubrežne žlijezde i makrofage retikuloendotelnog sustava. Do pojave eozinofilnih zrnaca nije došlo nakon primjene jedne doze niti je to značajno utjecalo na prirodnu funkciju makrofaga *in vitro* na unutarstaničnoj razini što se očekivalo od jedne doze od 1200 mg.

Umjeren porast vrijednosti jetrenih enzima (alanin-transaminaze i aspartat-transaminaze) povezan s dozom opažen je u štakora i pasa i pokazao se reverzibilnim nakon prekida liječenja. Nakon dvotjednog liječenja, u štakora i u pasa bile su prisutne biokemijske promjene povezane s funkcijom bubrega, uključujući smanjenje specifične težine mokraće i pH vrijednosti te lagano povećanje dušika iz ureje u krvi i sporadičan porast kreatinina. U štakora je opažena ekstramedularna hematopoeza u slezeni. Taj histopatološki nalaz povezan je s povećanjem i porastom težine slezene. Izloženost u štakora pri razini na kojoj nije opažen štetni učinak (NOAEL) bila je manja do samo nešto viša u odnosu na ljudsku izloženost na temelju AUC.

U štakora i pasa, odmah nakon ili ubrzo nakon doze oritavancina pojavile su se reakcije na infuziju nalik na histaminski odgovor. Te su reakcije bile povezane sa smrtnosti pri nižim dozama u mužjaka nego u ženki štakora u ispitivanjima s jednokratnom dozom; međutim, ista razlika povezana sa spolom nije uočena u drugim vrstama. Ispitivanja u novorođenih štakora i pasa tijekom 30 dana pokazala su iste učinke na tkivo kao i one opažene u odraslih životinja, uključujući osjetljivost na reakcije na infuziju nalik na histaminski odgovor posredovane oritavancinom. Smrtnost u novorođenih štakora opažena je pri nešto nižim dozama u odnosu na odrasle.

Standardna skupina *in vitro* i *in vivo* testova genotoksičnog potencijala nije pokazala klinički značajne nalaze. Nisu provedena cjeloživotna ispitivanja na životinjama s ciljem procjene kancerogenog potencijala oritavancina.

Kod intravenske primjene u dozama do 30 mg/kg, oritavancin nije utjecao na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora. Ispitivanja na skotnim štakorima i kunićima ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj. Nije bilo dokaza transplacentarnog prijenosa oritavancina u skotnih štakora. Izloženost u štakora pri razini na kojoj nije opažen štetni učinak (NOAEL) bila je manja do samo nešto viša u odnosu na ljudsku izloženost na temelju AUC.

Nakon jednokratne intravenske infuzije ženkama štakora tijekom laktacije, radioaktivno obilježen [¹⁴C]oritavancin izlučivao se u mlijeko i okot ga je apsorbirao tijekom dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
fosfatna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Otopina natrijevog klorida se ne smije koristiti za razrjeđivanje jer je inkompatibilna s oritavancinom jačine 400 mg i može prouzročiti precipitaciju lijeka. Stoga se druge tvari, aditivi ili drugi lijekovi miješani u otopini natrijevog klorida za intravensku primjenu ne smiju dodavati u bočice oritavancina za jednokratnu uporabu niti primjenjivati istovremeno infuzijom kroz istu intravensku liniju ili kroz zajednički intravenski ulaz. Osim toga, lijekovi formulirani u bazičnom ili neutralnom pH području mogu biti inkompatibilni s oritavancinom (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu otopinu potrebno je odmah dodatno razrijediti u vrećici glukoze od 50 mg/ml (5%) za intravensku infuziju.

Nakon razrjeđivanja

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C i 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C nakon razrjeđivanja u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 50 ml za jednokratnu uporabu (staklo tipa 1) s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem.

3 pojedinačne bočice u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Tenkasi se treba pripremati uz primjenu aseptičke tehnike.

Postoje dva lijeka koji sadrže oritavancin (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite pripadajuće upute za svaki od ta dva lijeka.

Potrebno je rekonstituirati i razrijediti tri bočice lijeka Tenkasi od 400 mg kako bi se pripremila jedna jednokratna i.v. doza od 1200 mg.

Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a tako dobiven koncentrat mora se razrijediti prije primjene u vrećici 5%-tne glukoze za intravensku infuziju. Kako rekonstituirana otopina, tako i razrijeđena otopina za infuziju treba biti bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati da ne sadrže čestice nakon rekonstitucije.

Odrasli

Rekonstitucija:

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati po 40 ml sterilne vode za injekcije za rekonstituciju svake bočice kako bi se dobila otopina od 10 mg/ml u svakoj bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, sterilnu vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočica.

- Svaku bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak potpuno rekonstituiru u otopini.

Razrjeđivanje: za primjenu jedne intravenske infuzije od 1200 mg potrebno je razrijediti tri rekonstituirane bočice. Za razrjeđivanje se smije koristiti samo vrećica 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu. Za razrjeđivanje se ne smije koristiti otopina natrijevog klorida (vidjeti dio 6.2).

Postupak razrjeđivanja:

- Izvucite i bacite 120 ml iz vrećice 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu od 1000 ml.
- Izvucite 40 ml iz svake od tri rekonstituirane bočice i dodajte u vrećicu 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu kako bi volumen u vrećici bio 1000 ml. Time se dobiva koncentracija od 1,2 mg/ml oritavancina. Kod pripreme za primjenu potrebno je koristiti vrećice od polipropilena (PP) ili polivinilklorida (PVC).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina)

Izračunajte potrebnu dozu oritavancina na temelju tjelesne težine bolesnika (jedna infuzija od 15 mg/kg primijenjena intravenski tijekom 3 sata).

Odredite broj bočica oritavancina koje su potrebne za bolesnika (jedna bočica sadrži oritavancindifosfat u količini koja odgovara 400 mg oritavancina).

Rekonstitucija:

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati po 40 ml vode za injekcije za rekonstituciju svake bočice kako bi se dobila otopina od 10 mg/ml u svakoj bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočica.
- Svaku bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak potpuno rekonstituiru u otopini.

Razrjeđivanje: Za razrjeđivanje se smije koristiti samo vrećica 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu. Za razrjeđivanje se ne smije koristiti otopina natrijevog klorida (vidjeti dio 6.2).

Postupak razrjeđivanja:

Sterilnom štrcaljkom izvucite potrebni volumen oritavancina i dodajte u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži sterilnu 5%-tnu vodenu otopinu glukoze (vidjeti relevantni primjer u Tablici 6). Veličina vrećice za intravensku infuziju ovisit će o ukupnom primijenjenom volumenu. Za male volumene može se koristiti infuzijska pumpa sa štrcaljkom.

Tablica 6: 15 mg/kg oritavancina: 3-satna infuzija (koncentracija 1,2 mg/ml)

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Izračunata doza oritavancina (mg)	Ukupni volumen infuzije (ml)	Volumen rekonstituiranog oritavancina (ml)	Volumen 5%-tne vodene otopine glukoze koja se dodaje u vrećicu za i.v. infuziju (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

Izračun:

- 1) Koristite stvarnu tjelesnu težinu bolesnika —**ZAOKRUŽITE SAMO NA NAJBЛИŽI CIJELI BROJ**
- 2) Doza: težina (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (najviša doza 1200 mg)
- 3) Ukupni volumen infuzije: doza (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Volumen rekonstituiranog oritavancina: doza (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volumen 5%-tne vodene otopine glukoze koja se dodaje u vrećicu za i.v. infuziju: ukupni volumen infuzije (C) – volumen rekonstituiranog oritavancina (D) = _____ ml

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Pogledajte Tenkasi 1200 mg za relevantne informacije o drugom lijeku koji sadrži oritavancin.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/989/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19/03/2015
Datum posljednje obnove odobrenja: 13/01/2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 1200 mg oritavancina.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 30 mg oritavancina.

Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine za infuziju sadrži 4,8 mg oritavancina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 2400 mg hidroksipropilbetadeksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli ili ružičasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tenkasi je indiciran za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna doza od 1200 mg primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata.

Posebne skupine bolesnika

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Dostupni su vrlo ograničeni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Oštećenje bubrega nije imalo klinički značajan učinak na izloženost oritavancinu (vidjeti dio 5.2), međutim potreban je oprez pri propisivanju oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Oritavancin se ne uklanja iz krvi postupcima hemodijalize. Hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HP β CD) gotovo se isključivo eliminira putem bubrega glomerularnom filtracijom; njegova farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije procijenjena.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2). Farmakokinetika oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nije procijenjena, međutim, na temelju farmakokinetičkih parametara, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre utjecalo na izloženost oritavancinu. Stoga, iako je potreban oprez pri propisivanju oritavancina bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost oritavancina u djece i adolescenata (<18 godina) nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Intravenska primjena.

Postoje dva lijeka koji sadrže oritavancin (Tenkasi 1200 mg i Tenkasi 400 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite preporučeno doziranje (vidjeti dio 4.2) i upute o rekonstituciji i razrjeđivanju za Tenkasi 1200 mg prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Bočicu od 1200 mg najprije treba rekonstituirati s 40 ml sterilne vode za injekcije. Rekonstituiranu otopinu treba izvući i dodati u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 250 ml 5%-tne vodene otopine glukoze ili 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijevog klorida za intravensku primjenu tijekom 1 sata (vidjeti dijelove 6.2 i 6.6).

Pogledajte Tenkasi 400 mg za relevantne informacije o drugom lijeku koji sadrži oritavancin.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uporaba intravenskog nefracioniranog heparinnatrija je kontraindicirana tijekom 120 sati (5 dana) nakon primjene oritavancina jer rezultati testa aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) mogu ostati lažno povišeni tijekom 120 sati nakon primjene oritavancina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

S primjenom oritavancina prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije i anafilaktički šok. Ako se pojavi akutna reakcija preosjetljivosti tijekom infuzije oritavancina, potrebno je odmah prekinuti infuziju i osigurati odgovarajuće potporno liječenje.

Nema podataka o križnoj reaktivnosti između oritavancina i drugih glikopeptida, uključujući vankomicin. Prije primjene oritavancina, važno je pomno se raspitati o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na glikopeptide (npr. vankomicin, telavancin). Zbog mogućnosti križne preosjetljivosti, potrebno je pažljivo pratiti bolesnike koji u anamnezi imaju bilo kakvu preosjetljivost na glikopeptide tijekom i nakon infuzije.

Reakcije povezane s infuzijom

Oritavancin se daje intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom. Intravenske infuzije oritavancina mogu prouzročiti reakcije kao što su naleti crvenila u gornjem dijelu tijela, urtikarija, svrbež i/ili osip. Reakcije povezane s infuzijom karakterizirane s boli u prsištu, nelagodnom u prsištu, zimicom, tremorom, boli u leđima, boli u vratu, dispnejom, hipoksijom, boli u abdomenu i vrućicom opažene su kod primjene oritavancina, uključujući pojavu nakon primjene više od jedne doze oritavancina tijekom jednog terapijskog ciklusa. Ako se pojavi reakcija, zaustavljanje ili usporavanje infuzije može dovesti do prestanka tih simptoma (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Solubilizator HPβCD izlučuje se urinom. Klirens HPβCD-a može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Klinička važnost ovog nalaza nije poznata.

Potreba za dodatnim antibakterijskim lijekovima

Oritavancin je aktivan samo protiv gram-pozitivnih bakterija (vidjeti dio 5.1). U miješanim infekcijama kada postoji sumnja na gram-negativne i/ili određene vrste anaerobnih bakterija, oritavancin se mora primjenjivati istodobno s odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima).

Istodobna primjena varfarina

Uočeno je da oritavancin umjetno produljuje protrombinsko vrijeme (PV) i međunarodni normalizirani omjer (INR) do 12 sati, što čini praćenje antikoagulacijskog učinka varfarina nepouzdanim do 12 sati nakon doze oritavancina.

Interferencija s testovima koagulacije

Uočeno je da oritavancin interferira s određenim laboratorijskim testovima koagulacije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Koncentracije oritavancina koje su pronađene u krvi bolesnika nakon primjene jedne doze pokazale su da umjetno produljuju:

- aPTV tijekom 120 sati
- PV i INR tijekom 12 sati
- aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ) tijekom 24 sata
- vrijeme zgrušavanja silicijem (SVZ) tijekom 18 sati i
- Dilute Russell's Viper Venom Test (DRVVT) tijekom 72 sata.

Ti učinci rezultat su oritavancina što se veže za fosfolipidne reagense i sprječava njihovo djelovanje; fosfolipidni reagensi aktiviraju zgrušavanje u uobičajenim laboratorijskim testovima koagulacije. Kod bolesnika kojima je potrebno praćenje aPTV-a unutar 120 sati nakon doze oritavancina može se razmotriti uporaba testa koagulacije neovisnog o fosfolipidima, npr. (kromogeni) test faktora Xa ili primjena drugog antikoagulansa koji ne zahtijeva praćenje aPTV-a.

Oritavancin ne utječe na kromogeni test faktora Xa, test trombinskog vremena (TT) i testove korištene za dijagnozu heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). *In vitro*, 46,6 µg/ml oritavancina nije utjecalo na test rezistencije na aktiviran protein C (eng. *Activated Protein C Resistance*, APCR), što ukazuje da postoji mala vjerojatnost da će oritavancin utjecati na taj test. Međutim, APCR je test temeljen na fosfolipidima i ne može se isključiti da bi više koncentracije oritavancina koje mogu nastati tijekom kliničke upotrebe mogle utjecati na ovaj test.

U kliničkim i nekliničkim ispitivanjima nije zapažen utjecaj oritavancina na *in vivo* koagulacijski sustav.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kod primjene oritavancina zabilježeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s antibakterijskim djelovanjem, koji mogu poprimiti oblik od blagog proljeva do onog opasnog po život. Stoga je ovu dijagnozu nužno uzeti u obzir u bolesnika koji se javljaju zbog proljeva neposredno nakon primjene oritavancina (vidjeti dio 4.8). U takvoj okolnosti treba razmotriti primjenu standardnih potpornih mjera zajedno s primjenom specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*.

Superinfekcija

Primjena antibakterijskih lijekova može povećati rizik od pretjeranog rasta mikroorganizama koji nisu osjetljivi na ovaj lijek. Ako nastupi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Osteomijelitis

U kliničkim ispitivanjima liječenja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3, prijavljeno je više slučajeva osteomijelitisa u skupni liječenoj oritavancinom nego u skupini liječenoj vankomicinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi osteomijelitisa nakon primjene oritavancina. Ako postoji sumnja na osteomijelitis, ili je on dijagnosticiran, treba uvesti odgovarajuće alternativno antibakterijsko liječenje.

Apsces

U kliničkim ispitivanjima faze 3, prijavljeno je nešto više slučajeva novih apscesa u skupini liječenoj oritavancinom nego u skupini liječenoj vankomicinom (4,6% naspram 3,4%) (vidjeti dio 4.8). Ako nastupe novi apscesi, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Ograničenja kliničkih podataka

U dvama glavnim ispitivanjima akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis, apscese i infekcije rana. Druge vrste infekcija nisu ispitane. Postoji ograničeno iskustvo u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bakterijemijom, perifernom vaskularnom bolesti ili neutropenijom, u imunokompromitiranih bolesnika, u bolesnika u dobi >65 godina, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 2400 mg hidroksipropilbetadeksa u jednoj bočici, što odgovara koncentraciji od 9,6 mg/ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari metabolizirane citokromom P450

Provedeno je ispitivanje probira interakcija između lijekova u zdravih dobrovoljaca (n= 16) kojim se procjenjivala istodobna primjena jedne doze od 1200 mg oritavancina s probnim supstratima za nekoliko enzima CYP450. Oritavancin se pokazao nespecifičnim, slabim inhibitorom (CYP2C9 i CYP2C19) ili slabim induktorom (CYP3A4 i CYP2D6) nekoliko CYP izoformi.

Potreban je oprez kod istodobne primjene oritavancina i lijekova s uskim terapijskim prozorom koji se pretežno metaboliziraju jednim od zahvaćenih CYP450 enzima (npr. varfarin), jer istodobna primjena može povećati (npr. kod supstrata CYP2C9) ili smanjiti (npr. kod supstrata CYP2D6) koncentracije lijeka s uskim terapijskim rasponom. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočili znakovi toksičnosti ili nedostatak djelotvornosti ako su dobili oritavancin dok su se liječili spojem na koji je oritavancin možda utjecao (npr. bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočilo krvarenje, ako su

istodobno primali oritavancin i varfarin) (vidjeti dio 4.4). U 36 zdravih dobrovoljaca provedeno je ispitivanje radi procjene učinka interakcije između lijekova, jedne doze od 1200 mg oritavancina na farmakokinetiku S-varfarina nakon jedne doze. Farmakokinetika S-varfarina procijenjena je nakon primjene jedne doze samog varfarina od 25 mg, ili primjene na početku, 24 ili 72 sata nakon jedne doze oritavancina od 1200 mg. Rezultati nisu pokazali učinke oritavancina na AUC i C_{max} S-varfarina.

Interakcija lijeka s laboratorijskim pretragama (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Oritavancin se veže za i sprječava djelovanje fosfolipidnih reagensa koji aktiviraju zgrušavanje u uobičajenim laboratorijskim testovima koagulacije. Koncentracije oritavancina dostignute u krvi nakon doza od 1200 mg mogu proizvesti lažno povišene vrijednosti kod određenih laboratorijskih testova (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Testovi koagulacije koji su zahvaćeni oritavancinom

Test	Trajanje interferencije
Protrombinsko vrijeme (PT)	Do najviše 12 sati
Međunarodni normalizirani omjer (INR)	Do najviše 12 sati
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)	Do najviše 120 sati
Aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ)	Do najviše 24 sata
Vrijeme zgrušavanja silicijem (VZS)	Do najviše 18 sati
Dilute Russell's Viper Venom Time (DRVVT)	Do najviše 72 sata

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni oritavancina u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Tenkasi tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje oritavancinom.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se oritavancin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se oritavancin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Tenkasi uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetno djelovanje na plodnost kod primjene najviših koncentracija oritavancina. Međutim nema podataka o utjecaju oritavancina na ljudsku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tenkasi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može se javiti omaglica, koja može utjecati na upravljanje vozilima i rad sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave ($\geq 5\%$) bile su: mučnina, reakcije preosjetljivosti, reakcije na mjestu infuzije i glavobolja. Najčešće prijavljivana ozbiljna nuspojava bila je celulitis (1,1%). Najčešće prijavljivani razlozi za prekid liječenja bili su celulitis (0,4%) i osteomijelitis (0,3%). Bolesnice su imale višu stopu prijavljivanja nuspojava nego bolesnici.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave oritavancina iz udruženih kliničkih ispitivanja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom oritavancina razvrstane su prema organskim sustavima u sljedećoj tablici.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije		
	Često	Celulitis, apsces (na ekstremitetu i potkožni)
	Manje često	Osteomijelitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	Često	Anemija
	Manje često	Eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		
	Manje često	Preosjetljivost (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), anafilaktička reakcija
	Nepoznato	Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	Manje često	Hipoglikemija, hiperurikemija
Poremećaji živčanog sustava		
	Često	Glavobolja, omaglica
	Rijetko	Tremor*
Srčani poremećaji		
	Često	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	Manje često	Bronhospazam, piskanje, dispneja*
	Rijetko	Hipoksija*
Poremećaji probavnog sustava		
	Često	Mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija
	Manje često	Bol u abdomenu*
Poremećaji jetre i žuči		
	Često	Poremećene vrijednosti pretraga funkcije jetre (povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza)
	Manje često	Povišen bilirubin u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	Često	Urtikarija, osip, svrbež
	Manje često	Leukocitoklastični vaskulitis, angioedem, multiformni eritem, naleti crvenila

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	Često	Mialgija
	Manje često	Tenosinovitis
	Rijetko	Bol u leđima*, bol u vratu*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	Često	Reakcije na mjestu infuzije**
	Manje često	Bol u prsištu*, pireksija*
	Rijetko	Nelagoda u prsištu*, zimica*

*Ove nuspojave mogu biti povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4.)

** Reakcije na mjestu infuzije uključuju: flebitis na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije, ekstravazaciju, otvrdnuće, svrbež, osip, periferni edem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkom programu s 3017 ispitanika liječenih oritavancinom nije bilo incidencije slučajnog predoziranja oritavancinom.

Oritavancin se ne uklanja iz krvi postupcima hemodijalize. U slučaju predoziranja, treba primijeniti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XA05

Mehanizam djelovanja

Oritavancin ima tri mehanizma djelovanja: (i) inhibiciju koraka transglikozilacije (polimerizacije) u biosintezi stanične stijenke vezivanjem za osnovni peptid prekursora peptidoglikana; (ii) inhibiciju koraka transpeptidacije (unakrsnog povezivanja) u biosintezi stanične stijenke vezivanjem za peptidne prenosne segmente stanične stijenke i (iii) narušavanje integriteta bakterijske membrane, dovodeći do depolarizacije, permeabilizacije i brze stanične smrti.

Rezistencija

Gram-negativni organizmi intrinzično su rezistentni na sve glikopeptide, uključujući oritavancin.

Rezistencija na oritavancin opažena je *in vitro* u izolatima bakterije *Staphylococcus aureus* otpornim na vankomicin. Nema poznate križne rezistencije između oritavancina i neglikopeptidnih skupina antibiotika.

Oritavancin pokazuje smanjenu aktivnost *in vitro* protiv određenih gram-pozitivnih organizama rodova *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus* koji su intrinzično rezistentni na glikopeptide.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) utvrdilo je sljedeće granične vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK):

Tablica 3: Kriteriji za interpretaciju osjetljivosti za oritavancin

Skupina organizama	Granične vrijednosti MIK-a (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (skupine A, B, C, G)	0,25	0,25
Skupina viridans streptokoka (samo skupina <i>S. anginosus</i>)	0,25	0,25

S=osjetljiva, R=rezistentna

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos

Omjer površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) i minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) oritavancina za infektivni organizam pokazao se parametrom koji je najbolje povezan s djelotvornošću.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost se dokazala u kliničkim ispitivanjima protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na oritavancin *in vitro*.

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* skupina (uključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije utvrđena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena iako ispitivanja *in vitro* upućuju da bi bili osjetljivi na oritavancin u nedostatku stečenih mehanizama rezistencije:

- Beta-hemolitički streptokoki skupine G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tenkasi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Oritavancin pokazuje linearnu farmakokinetiku u dozi do 1200 mg.

U Tablici 4. prikazane su srednje vrijednosti ($\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara u bolesnika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura nakon primjene jedne doze od 1200 mg oritavancina (Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju i Tenkasi 1200 mg prašak za

koncentrat za otopinu za infuziju)

Tablica 4: Srednje vrijednosti ($\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara u bolesnika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura nakon intravenske infuzije jedne doze od 1200 mg lijeka Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tijekom 1 sata (N= 50) te lijeka Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tijekom 3 sata (N=50)

Farmakokinetički parametar	Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (1 sat) Srednja vrijednost ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (3 sata) Srednja vrijednost ($\pm$ SD)
C _{max} (μ g/ml)	148 ($\pm$ 43,0)	112 ($\pm$ 34,5)
AUC ₀₋₇₂ (h• μ g/ml)	1460 ($\pm$ 511)	1470 ($\pm$ 582)

C_{max}, Maksimalna koncentracija u plazmi; AUC₀₋₇₂, Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od vremena nula do 72 sata; SD, standardna devijacija.

Napomena: za Tenkasi 400 mg podaci se odnose na primjenu 3 bočice x 400 mg

Distribucija

Oritavancin je približno 85% vezan za proteine ljudske plazme. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procjenjuje se da je srednja vrijednost ukupnog volumena distribucije u populaciji približno 87,6 l, što pokazuje da se oritavancin opsežno distribuira u tkiva.

Izloženosti (AUC₀₋₂₄) oritavancinu u tekućini unutar mjehura na koži bile su 20% od onih u plazmi nakon jedne doze od 800 mg u zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Nisu opaženi metaboliti u plazmi pasa ni u žuči štakora liječenih oritavancinom. Osim toga, ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima *in vitro* pokazala su da se oritavancin ne metabolizira.

Eliminacija

Nije provedeno ispitivanje masene bilance u ljudi. U ljudi, manje od 1% doze nađeno je u obliku ishodišne djelatne tvari u fecesu, a 5% u mokraći nakon 2 tjedna uzimanja uzoraka, što pokazuje da se oritavancin sporo izlučuje u neizmijenjenom obliku.

Srednji poluvijek eliminacije oritavancina iz plazme je 245 sati (14,9% CV) na temelju populacijske farmakokinetičke analize bolesnika s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura koji primaju jednokratnu dozu od 1200 mg. Procjenjuje se da je srednji ukupni klirens populacije 0,445 l/h (27,2 %CV).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi utvrđen je odnos između visine i klirensa, pri čemu se klirens povećava s povećanjem visine. Nije potrebna prilagodba doze prema visini.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika oritavancina proučavana je u ispitivanjima akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, CrCL $\geq$ 90 ml/min (n= 213), blagim oštećenjem funkcije bubrega, CrCL 60-89 ml/min (n= 59), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, CrCL 30-59 ml/min (n= 22) i teškim oštećenjem funkcije bubrega CrCL <30 ml/min (n= 3). Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajnog utjecaja na izloženost oritavancinu. Nisu provedena zasebna

ispitivanja u bolesnika na dijalizi.

Nije potrebna prilagodba doziranja oritavancina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, dok su podaci o teškom oštećenju funkcije bubrega previše ograničeni za davanje preporuke o prilagodbi doze.

Pomoćna tvar hidroksipropilbetadeks izlučuje se urinom. Klirens hidroksipropilbetadeksa može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika oritavancina procijenjena je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, n= 20) i uspoređena sa zdravim ispitanicima (n= 20) koji su odgovarali po spolu, dobi i tjelesnoj težini. Nije bilo značajnih promjena u farmakokinetici oritavancina u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Nije potrebna prilagodba doziranja oritavancina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika oritavancina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana.

Utjecaj dobi, tjelesne težine, spola i rase

Populacijska farmakokinetička analiza ispitivanja akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura faze 3 s jednom dozom u bolesnika pokazala je da spol, dob, tjelesna težina ili rasa nisu imali klinički značajan utjecaj na izloženost oritavancinu. Nije potrebna prilagodba doziranja u tim podskupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primarni štetni učinak primjene oritavancina u štakora i pasa bila je nakupljanje eozinofilnih zrnaca povezano s dozom u tkivnim makrofagima, uključujući hepatocite, epitelne stanice bubrežne kore, stanice nadbubrežne žlijezde i makrofage retikuloendotelnog sustava. Do pojave eozinofilnih zrnaca nije došlo nakon primjene jedne doze niti je to značajno utjecalo na prirodnu funkciju makrofaga *in vitro* na unutarstaničnoj razini što se očekivalo od jedne doze od 1200 mg.

Umjeren porast vrijednosti jetrenih enzima (alanin-transaminaze i aspartat-transaminaze) povezan s dozom opažen je u štakora i pasa i pokazao se reverzibilnim nakon prekida liječenja. Nakon dvotjednog liječenja, u štakora i u pasa bile su prisutne biokemijske promjene povezane s funkcijom bubrega, uključujući smanjenje specifične težine mokraće i pH vrijednosti te lagano povećanje dušika iz ureje u krvi i sporadičan porast kreatinina. U bubrežima štakora također je primijećena reverzibilna minimalna tubularna vakuolarna degeneracija uslijed dobro poznatog učinka hidroksipropilbetadeksa u formulaciji. U štakora je opažena ekstramedularna hematopoeza u slezeni. Taj histopatološki nalaz povezan je s povećanjem i porastom težine slezene. Izloženost u štakora pri razini na kojoj nije opažen štetni učinak (NOAEL) bila je manja do samo nešto viša u odnosu na ljudsku izloženost na temelju AUC.

U štakora i pasa, odmah nakon ili ubrzo nakon doze oritavancina pojavile su se reakcije na infuziju nalik na histaminski odgovor. Te su reakcije bile povezane sa smrtnosti pri nižim dozama u mužjaka nego u ženki štakora u ispitivanjima s jednokratnom dozom; međutim, ista razlika povezana sa spolom nije uočena u drugim vrstama. Ispitivanja u novorođenih štakora i pasa tijekom 30 dana pokazala su iste učinke na tkivo kao i one opažene u odraslih životinja, uključujući osjetljivost na reakcije na infuziju nalik na histaminski odgovor posredovane oritavancinom. Smrtnost u novorođenih štakora opažena je pri nešto nižim dozama u odnosu na odrasle.

Standardna skupina *in vitro* i *in vivo* testova genotoksičnog potencijala nije pokazala klinički značajne nalaze. Nisu provedena cjeloživotna ispitivanja na životinjama s ciljem procjene kancerogenog potencijala oritavancina.

Kod intravenske primjene u dozama do 30 mg/kg, oritavancin nije utjecao na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora. Ispitivanja na skotnim štakorima i kunićima ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod

ili postnatalni razvoj. Nije bilo dokaza transplacentarnog prijenosa oritavancina u skotnih štakora. Izloženost u štakora pri razini na kojoj nije opažen štetni učinak (NOAEL) bila je manja do samo nešto viša u odnosu na ljudsku izloženost na temelju AUC.

Nakon jednokratne intravenske infuzije ženkama štakora tijekom laktacije, radioaktivno obilježen [¹⁴C]oritavancin izlučivao se u mlijeko i okot ga je apsorbirao tijekom dojenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks
manitol
fosfatna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijekovi formulirani u bazičnom ili neutralnom pH području mogu biti inkompatibilni s oritavancinom (vidjeti dio 6.6).

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otopinama osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu otopinu potrebno je odmah dodatno razrijediti u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži otopinu glukoze u koncentraciji od 50 mg/ml (5%) ili natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon razrjeđivanja

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 4 sata na temperaturi od 25°C i 12 sati na temperaturi od 2°C - 8°C nakon razrjeđivanja u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži otopinu 5%-tne glukoze ili 0,9%-tnog natrijevog klorida.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 50 ml za jednokratnu uporabu (staklo tipa 1) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem.

1 pojedinačna bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Tenkasi se treba pripremati uz primjenu aseptičke tehnike.

Postoje dva lijeka koji sadrže oritavancin (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite pripadajuće upute za svaki od ta dva lijeka.

Bočicu lijeka Tenkasi 1200 mg treba rekonstituirati i razrijediti kako bi se pripremila jedna jednokratna i.v. doza od 1200 mg. Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a tako dobiven koncentrat mora se prije primjene razrijediti u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida. Kako rekonstituirana otopina, tako i razrijeđena otopina za infuziju treba biti bistra, bezbojna do ružičasta otopina. Lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati da ne sadrže čestice nakon rekonstitucije.

Rekonstitucija:

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati 40 ml sterilne vode za injekcije za rekonstituciju bočice kako bi se dobila otopina od 30 mg/ml u bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, sterilnu vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočice.
- Bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak potpuno rekonstituiira u otopini.

Razrjeđivanje: Za razrjeđivanje je potrebno koristiti vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu vodenu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida.

Postupak razrjeđivanja:

- Izvucite i bacite 40 ml iz vrećice za intravensku infuziju koja sadrži 250 ml 5%-tne vodene otopine glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida.
- Izvucite 40 ml iz rekonstituirane bočice i dodajte u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu vodenu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida, kako bi volumen u vrećici bio 250 ml. Time se dobiva otopina u koncentraciji od 4,8 mg/ml oritavancina. Kod pripreme za primjenu potrebno je koristiti vrećice od polipropilena (PP) ili polivinilklorida (PVC).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Pogledajte Tenkasi 400 mg za relevantne informacije o drugom lijeku koji sadrži oritavancin.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/989/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19/03/2015
Datum posljednje obnove odobrenja: 13/01/2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
oritavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 400 mg oritavancina
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine za infuziju sadrži 1,2 mg oritavancina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol
fosfatna kiselina (za podešavanje pH)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
3 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/989/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat
oritavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

400 mg oritavancina (u obliku oritavancindifosfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol
fosfatna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/989/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
oritavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 1200 mg oritavancina
Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine za infuziju sadrži 4,8 mg oritavancina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

hidroksipropilbetadeks
manitol
fosfatna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/15/989/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat
oritavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1200 mg oritavancina (u obliku oritavancindifosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

hidroksipropilbetadeks
manitol
fosfatna kiselina
natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/989/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tenkasi 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju oritavancin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tenkasi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Tenkasi
3. Kako ćete dobivati Tenkasi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tenkasi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tenkasi i za što se koristi

Tenkasi je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar oritavancin. Oritavancin je vrsta antibiotika (lipoglikopeptidni antibiotik) koji može ubiti ili zaustaviti rast određenih bakterija.

Tenkasi se primjenjuje u liječenju infekcija kože i tkiva ispod kože.

Namijenjen je primjeni u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih.

Tenkasi se smije koristiti samo za liječenje infekcija prouzročenih bakterijama koje se nazivaju gram-pozitivne bakterije. U miješanim infekcijama kada postoji sumnja na druge vrste bakterija Vaš liječnik će Vam dati druge prikladne antibiotike uz lijek Tenkasi.

2. Što morate znati prije nego dobijete Tenkasi

Ne smijete dobiti Tenkasi

- ako ste alergični na oritavancin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako se očekuje da će Vam možda trebati dati lijek za razrjeđivanje krvi (nefrakcionirani heparinnatrij) unutar 5 dana (120 sati) od doze lijeka Tenkasi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tenkasi:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na drugi glikopeptidni antibiotik (kao što su vankomicin i telavancin),
- ako ste dobili teški proljev za vrijeme ili nakon liječenja antibiotikom u prošlosti,
- ako imate ili postoji sumnja da imate infekciju kosti prouzročenu bakterijama (osteomijelitis). Vaš će Vas liječnik liječiti u skladu s tim,
- ako imate ili postoji sumnja da imate bolnu nakupinu gnoja na koži (apsces). Vaš će Vas liječnik liječiti ako je potrebno.

Intravenske infuzije lijeka Tenkasi mogu izazvati nalete crvenila u gornjem dijelu tijela, koprivnjaču, svrbež i/ili osip. Također su opažene reakcije na infuziju koje uključuju bol u prsnom košu, nelagodu u prsnom košu, zimicu, nevoljno drhtanje, bol u leđima, bol u vratu, nedostatak zraka, bol u trbuhu, vrućicu i glavobolju, umor, izrazitu pospanost koja može biti simptom smanjene razine kisika u krvi (hipoksije). Ako doživite takve reakcije, Vaš će liječnik možda odlučiti prekinuti ili usporiti infuziju.

Tenkasi može utjecati na laboratorijske pretrage kojima se određuje stupanj zgrušavanja Vaše krvi i može prouzročiti lažne rezultate.

Premda se antibiotici, uključujući Tenkasi, koriste protiv određenih bakterija, oni možda neće biti aktivni protiv drugih vrsta bakterija ili gljivica, koje stoga mogu nastaviti rasti. To se naziva pretjeranim rastom. Vaš će Vas liječnik pomno pratiti ako se to dogodi i liječiti po potrebi.

Nakon što dobijete Tenkasi, možda dobijete novu infekciju na drugom mjestu na koži. Vaš liječnik Vas mora pratiti ako se to dogodi i liječiti u skladu s tim.

Djeca i adolescenti

Tenkasi se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 3 mjeseca. Primjena lijeka Tenkasi u ovoj dobnoj skupini još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Tenkasi

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako ćete dobiti lijek za razrjeđivanje krvi koji se naziva nefrakcionirani heparin, recite svom liječniku ako ste primili Tenkasi unutar zadnjih 5 dana (120 sati).

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ako primjenjujete lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi (oralni antikoagulansi, npr. kumarinski antikoagulansi). Tenkasi može utjecati na laboratorijske pretrage ili testove za samomjerenje kojima se određuje koliko dobro se Vaša krv zgrušava (INR) i može prouzročiti lažne rezultate do 12 sati nakon infuzije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego dobijete ovaj lijek.

Ovaj lijek ne smijete primiti tijekom trudnoće osim ako se smatra da je korist veća od rizika za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tenkasi izaziva omaglicu, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako ćete dobivati Tenkasi

Tenkasi je dostupan kao Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg. Ova dva lijeka se razlikuju prema količini oritavancina po bočici, trajanju infuzije i uputama za pripremu za primjenu.

Tenkasi 400 mg će Vam pažljivo dati liječnik ili medicinska sestra infuzijom (kapanjem) u venu.

Preporučena doza lijeka Tenkasi u odraslih je jedna infuzija od 1200 mg (što odgovara količini od 3 bočice po 400 mg) primijenjena u venu tijekom 3 sata.

Preporučena doza lijeka Tenkasi za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca i više izračunat će se na temelju tjelesne težine i dobi: jedna infuzija od 15 mg na svaki kg tjelesne težine primijenjena u venu tijekom 3 sata (maksimalno 1200 mg). Pogledajte dio 6. za dodatne pojedinosti.

Ako dobijete više lijeka Tenkasi nego što ste trebali

Vaš liječnik će odlučiti kako Vas liječiti, uključujući prekid liječenja i praćenje radi uočavanja znakova štetnih učinaka.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate reakciju na infuziju koja obuhvaća bilo koji od sljedećih simptoma:

- Naleti crvenila u licu i gornjem dijelu tijela, koprivnjača, svrbež i/ili osip
- Piskanje;
- Nedostatak zraka;
- Oticanje oko grla ili ispod kože koje se razvija u kratkom roku;
- Tresavica ili drhtavica;
- Ubrzan ili slab puls;
- Bol ili stezanje u prsima;
- Sníženje krvnog tlaka (zbog kojeg možete osjetiti nesvjesticu ili omaglicu).

Te reakcije mogu biti opasne po život.

Druge se nuspojave pojavljuju sa sljedećom učestalošću:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 bolesnika)

- Manji broj crvenih krvnih stanica ili manje hemoglobina nego što je normalno;
- Osjećaj omaglice;
- Glavobolja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Proljev;
- Zatvor;
- Bol ili nadraženost na mjestu primjene injekcije;
- Svrbež, osip kože;
- Bol u mišićima;
- Više enzima koje proizvodi jetra (što je vidljivo iz krvnih pretraga);
- Lupanje srca ili ubrzani otkucaji srca;
- Pogoršanje infekcije ili nova infekcija na drugom mjestu na koži;
- Otečeno, crveno područje na koži ili ispod kože koje je vruće i osjetljivo;
- Nakupljanje gnoja ispod kože.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 bolesnika)

- Povišene razine eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) u odnosu na normalu (eozinofilija);
- Niska razina šećera u krvi;
- Visoke razine mokraćne kiseline u krvi;
- Povišene razine bilirubina u krvi;
- Teški osip;
- Naleti crvenila;
- Upala oko tetive (poznata pod nazivom tenosinovitis);
- Infekcija kosti prouzročena bakterijama (poznata pod nazivom osteomijelitis);
- Smanjen broj krvnih pločica ispod donje granice normalnih vrijednosti (poznato pod nazivom trombocitopenija);
- Bol u trbuhu;
- Bol u prsnoj koži;
- Vrućica;
- Nedostatak zraka.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 bolesnika)

- Glavobolja, umor, izrazita pospanost koja može biti simptom smanjene razine kisika u tjelesnim tkivima (hipoksija);
- Bol u leđima;
- Bol u vratu;

- Zimica;
- Nevoljno drhtanje.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika slične su onima opaženim u odraslih. Nuspojave opažene samo u pedijatrijskih bolesnika su: razdražljivost, promjene u EKG nalazu srca (prolazne, asimptomatske i nisu povezane s drugim promjenama u nalazu srca), infekcija crijeva (kolitis izazvan bakterijom *Clostridioides difficile*).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tenkasi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah upotrijebiti.

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 12 sati na temperaturi od 25°C i 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C za Tenkasi razrijeđen u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tenkasi sadrži

- Djelatna tvar je oritavancin. Jedna bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 400 mg oritavancina.
- Drugi sastojci su manitol i fosfatna kiselina (za podešavanje pH).

Kako Tenkasi izgleda i sadržaj pakiranja

- Tenkasi je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
- Tenkasi je bijeli do gotovo bijeli prašak u staklenoj bočici od 50 ml.
- Tenkasi je dostupan u kutijama koje sadrže 3 bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 01 300 2160

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tenkasi je namijenjen za intravensku (i.v.) primjenu, tek nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Tenkasi se treba pripremiti aseptičkom tehnikom.

Postoje dva lijeka koji sadrže oritavancin (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite pripadajuće upute za svaki od ta dva lijeka.

Tri bočice lijeka Tenkasi 400 mg potrebno je rekonstituirati i razrijediti kako bi se pripremila jedna jednokratna i.v. doza od 1200 mg. Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a tako dobiven koncentrat mora se razrijediti prije primjene u vrećici 5%-tne otopine glukoze za intravensku infuziju. Kako rekonstituirana otopina, tako i razrijeđena otopina za infuziju treba biti bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati da ne sadrže čestice nakon rekonstitucije. Za pripremu lijeka Tenkasi treba primjenjivati aseptičke tehnike.

Odrasli

Potrebno je rekonstituirati i razrijediti tri bočice lijeka Tenkasi od 400 mg za pripremu jedne

jednokratne intravenske doze od 1200 mg.

Rekonstitucija: za rekonstituciju tri bočice lijeka Tenkasi od 400 mg treba koristiti aseptičku tehniku.

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati 40 ml sterilne vode za injekcije za rekonstituciju svake bočice kako bi se dobila otopina od 10 mg/ml u svakoj bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, sterilnu vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočica.
- Svaku bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak lijeka Tenkasi potpuno rekonstituira u otopini.

Rekonstituiranu otopinu potrebno je odmah dodatno razrijediti u vrećici 5%-tne otopine glukoze za intravensku infuziju.

Razrjeđivanje: za primjenu jedne i.v. infuzije od 1200 mg potrebno je razrijediti tri rekonstituirane bočice. Za razrjeđivanje se smije koristiti samo vrećica 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu.

Postupak razrjeđivanja:

- Izvucite i bacite 120 ml iz vrećice 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu od 1000 ml.
- Izvucite 40 ml iz svake od tri rekonstituirane bočice i dodajte u vrećicu 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu kako bi volumen u vrećici bio 1000 ml. Time se dobiva koncentracija od 1,2 mg/ml oritavancina. Tijekom pripreme za primjenu potrebno je koristiti vrećice od polipropilena (PP) ili polivinilklorida (PVC).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina)

Izračunajte potrebnu dozu oritavancina na temelju tjelesne težine bolesnika (jedna infuzija od 15 mg/kg primijenjena intravenski tijekom 3 sata).

Odredite broj bočica oritavancina koje su potrebne za bolesnika (jedna bočica sadrži 400 mg).

Rekonstitucija:

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati po 40 ml vode za injekcije za rekonstituciju svake bočice kako bi se dobila otopina od 10 mg/ml u svakoj bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočica.
- Svaku bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak potpuno rekonstituira u otopini.

Razrjeđivanje: Za razrjeđivanje se smije koristiti samo vrećica 5%-tne vodene otopine glukoze za intravensku primjenu. Za razrjeđivanje se ne smije koristiti otopina natrijevog klorida.

Postupak razrjeđivanja:

Sterilnom štrcaljkom izvucite potrebni volumen oritavancina i dodajte u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži sterilnu 5%-tnu vodenu otopinu glukoze (vidjeti relevantni primjer u Tablici 6). Veličina vrećice za intravensku infuziju ovisit će o ukupnom primijenjenom volumenu. Za male volumene može se koristiti infuzijska pumpa sa štrcaljkom.

Tablica 1: 15 mg/kg oritavancina: 3-satna infuzija (koncentracija 1,2 mg/ml)

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Izračunata doza oritavancina (mg)	Ukupni volumen infuzije (ml)	Volumen rekonstituiranog oritavancina (ml)	Volumen 5%-tne vodene otopine glukoze koja se dodaje u vrećicu za i.v.
--------------------------------	-----------------------------------	------------------------------	--	--

				infuziju (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

Izračun:

- 1) Koristite stvarnu tjelesnu težinu bolesnika—**ZAOKRUŽITE SAMO NA NAJBЛИŽI CIJELI BROJ**
- 2) Doza: težina (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (najviša doza 1200 mg)
- 3) Ukupni volumen infuzije: doza (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Volumen rekonstituiranog oritavancina: doza (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volumen 5%-tne vodene otopine glukoze koja se dodaje u vrećicu za i.v. infuziju: ukupni volumen infuzije (C) – volumen rekonstituiranog oritavancina (D) = _____ ml

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C i 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C za Tenkasi razrijeđen u vrećici 5%-tne otopine glukoze za intravensku infuziju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tenkasi 1200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju oritavancin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tenkasi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Tenkasi
3. Kako ćete dobivati Tenkasi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tenkasi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tenkasi i za što se koristi

Tenkasi je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar oritavancin. Oritavancin je vrsta antibiotika (lipoglikopeptidni antibiotik) koji može ubiti ili zaustaviti rast određenih bakterija.

Tenkasi se primjenjuje u liječenju infekcija kože i tkiva ispod kože.

Namijenjen je primjeni samo u odraslih osoba.

Tenkasi se smije koristiti samo za liječenje infekcija prouzročenih bakterijama koje se nazivaju gram-pozitivne bakterije. U miješanim infekcijama kada postoji sumnja na druge vrste bakterija Vaš liječnik će Vam dati druge prikladne antibiotike uz lijek Tenkasi.

2. Što morate znati prije nego dobijete Tenkasi

Ne smijete dobiti Tenkasi

- ako ste alergični na oritavancin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako se očekuje da će Vam možda trebati dati lijek za razrjeđivanje krvi (nefrakcionirani heparinnatrij) unutar 5 dana (120 sati) od doze lijeka Tenkasi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tenkasi:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na drugi glikopeptidni antibiotik (kao što su vankomicin i telavancin),
- ako ste dobili teški proljev za vrijeme ili nakon liječenja antibiotikom u prošlosti,
- ako imate ili postoji sumnja da imate infekciju kosti prouzročenu bakterijama (osteomijelitis). Vaš će Vas liječnik liječiti u skladu s tim,
- ako imate ili postoji sumnja da imate bolnu nakupinu gnoja na koži (apsces). Vaš će Vas liječnik liječiti ako je potrebno.

Intravenske infuzije lijeka Tenkasi mogu izazvati nalete crvenila u gornjem dijelu tijela, koprivnjaču, svrbež i/ili osip. Također su opažene reakcije na infuziju koje uključuju bol u prsnoj koži, nelagodu u prsnoj koži, zimicu, nevoljno drhtanje, bol u leđima, bol u vratu, nedostatak zraka, bol u trbuhu, vrućicu i glavobolju, umor, izrazitu pospanost koja može biti simptom smanjene razine kisika u krvi (hipoksije). Ako doživite takve reakcije, Vaš će liječnik možda odlučiti prekinuti ili usporiti infuziju.

Tenkasi može utjecati na laboratorijske pretrage kojima se određuje stupanj zgrušavanja Vaše krvi i može prouzročiti lažne rezultate.

Premda se antibiotici, uključujući Tenkasi, koriste protiv određenih bakterija, oni možda neće biti aktivni protiv drugih vrsta bakterija ili gljivica, koje stoga mogu nastaviti rasti. To se naziva pretjeranim rastom. Vaš će Vas liječnik pomno pratiti ako se to dogodi i liječiti po potrebi.

Nakon što dobijete Tenkasi, možda dobijete novu infekciju na drugom mjestu na koži. Vaš liječnik Vas mora pratiti ako se to dogodi i liječiti u skladu s tim.

Djeca i adolescenti

Tenkasi se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tenkasi

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako ćete dobiti lijek za razrjeđivanje krvi koji se naziva nefrakcionirani heparin, recite svom liječniku ako ste primili Tenkasi unutar zadnjih 5 dana (120 sati).

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ako primjenjujete lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi (oralni antikoagulansi, npr. kumarinski antikoagulansi). Tenkasi može utjecati na laboratorijske pretrage ili testove za samomjerenje kojima se određuje koliko dobro se Vaša krv zgrušava (INR) i može prouzročiti lažne rezultate do 12 sati nakon infuzije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego dobijete ovaj lijek.

Ovaj lijek ne smijete primiti tijekom trudnoće osim ako se smatra da je korist veća od rizika za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tenkasi izaziva omaglicu, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Tenkasi sadrži ciklodekstrin

Tenkasi 1200 mg sadrži 2400 mg hidroksipropilbetadeksa u jednoj bočici, što odgovara 9,6 mg/ml.

3. Kako ćete dobivati Tenkasi

Tenkasi je dostupan kao Tenkasi 1200 mg i Tenkasi 400 mg. Ova dva lijeka se razlikuju prema količini oritavancina po bočici, trajanju infuzije i uputama za pripremu za primjenu.

Tenkasi 1200 mg će Vam pažljivo dati liječnik ili medicinska sestra infuzijom (kapanjem) u venu.

Preporučena doza lijeka Tenkasi u odraslih je jedna infuzija od 1200 mg primijenjena u venu tijekom 1 sata.

Ako dobijete više lijeka Tenkasi nego što ste trebali

Vaš liječnik će odlučiti kako Vas liječiti, uključujući prekid liječenja i praćenje radi uočavanja znakova štetnih učinaka.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate reakciju na infuziju koja obuhvaća bilo koji od sljedećih simptoma:

- Naleti crvenila u licu i gornjem dijelu tijela, koprivnjača, svrbež i/ili osip
- Piskanje;
- Nedostatak zraka;
- Oticanje oko grla ili ispod kože koje se razvija u kratkom roku;
- Tresavica ili drhtavica;
- Ubrzan ili slab puls;
- Bol ili stezanje u prsima;
- Sniženje krvnog tlaka (zbog kojeg možete osjetiti nesvjesticu ili omaglicu).

Te reakcije mogu biti opasne po život.

Druge se nuspojave pojavljuju sa sljedećom učestalošću:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 bolesnika)

- Manji broj crvenih krvnih stanica ili manje hemoglobina nego što je normalno;
- Osjećaj omaglice;
- Glavobolja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Proljev;
- Zatvor;
- Bol ili nadraženost na mjestu primjene injekcije;
- Svrbež, osip kože;
- Bol u mišićima;
- Više enzima koje proizvodi jetra (što je vidljivo iz krvnih pretraga);
- Lupanje srca ili ubrzani otkucaji srca;
- Pogoršanje infekcije ili nova infekcija na drugom mjestu na koži;
- Otečeno, crveno područje na koži ili ispod kože koje je vruće i osjetljivo;
- Nakupljanje gnoja ispod kože.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 bolesnika)

- Povišene razine eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) u odnosu na normalu (eozinofilija);
- Niska razina šećera u krvi;
- Visoke razine mokraćne kiseline u krvi;
- Povišene razine bilirubina u krvi;
- Teški osip;
- Naleti crvenila;
- Upala oko tetive (poznata pod nazivom tenosinovitis);
- Infekcija kosti prouzročena bakterijama (poznata pod nazivom osteomijelitis);
- Smanjen broj krvnih pločica ispod donje granice normalnih vrijednosti (poznato pod nazivom trombocitopenija);
- Bol u trbuhu;
- Bol u prsnom košu;
- Vrućica;
- Nedostatak zraka.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 bolesnika)

- Glavobolja, umor, izrazita pospanost koja može biti simptom smanjene razine kisika u tjelesnim tkivima (hipoksija);
- Bol u leđima;
- Bol u vratu;
- Zimica;
- Nevoljno drhtanje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tenkasi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanje.

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah upotrijebiti.

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 4 sata na temperaturi od 25°C i 12 sati na temperaturi od 2°C - 8°C za Tenkasi razrijeđen u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tenkasi sadrži

- Djelatna tvar je oritavancin. Bočica sadrži oritavancindifosfat što odgovara 1200 mg oritavancina.
- Drugi sastojci su hidroksipropilbetadeks (vidjeti dio 2 „Tenkasi sadrži ciklodekstrin“), manitol, fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Tenkasi izgleda i sadržaj pakiranja

- Tenkasi je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
- Tenkasi je bijeli ili gotovo bijeli do ružičasti prašak u staklenoj bočici od 50 ml.
- Tenkasi je dostupan u kutijama koje sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tenkasi je namijenjen za intravensku (i.v.) primjenu, tek nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Tenkasi se treba pripremiti aseptičkom tehnikom.

Postoje dva lijeka koji sadrže oritavancin (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg) koji:

- sadrže oritavancin u različitim jačinama
- imaju različito preporučeno trajanje infuzije
- imaju različite upute za pripremu, uključujući razlike u rekonstituciji, razrjeđivanju i kompatibilnim otopinama za razrjeđivanje.

Pažljivo slijedite pripadajuće upute za svaki od ta dva lijeka.

Bočicu lijeka Tenkasi 1200 mg potrebno je rekonstituirati i razrijediti kako bi se pripremila jedna jednokratna i.v. doza od 1200 mg. Prašak se mora rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije, a tako dobiven koncentrat mora se razrijediti prije primjene u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida. Kako rekonstituirana otopina, tako i razrijeđena otopina za infuziju treba biti bistra, bezbojna do ružičasta otopina. Lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati da ne sadrže čestice nakon rekonstitucije. Za pripremu lijeka Tenkasi treba primjenjivati aseptičke tehnike.

Rekonstitucija:

- Sterilnom štrcaljkom potrebno je dodati 40 ml sterilne vode za injekcije za rekonstituciju bočice kako bi se dobilo 30 mg/ml otopine po bočici.
- Kako bi se spriječilo prekomjerno stvaranje pjene, sterilnu vodu za injekcije treba dodavati pažljivo niz stijenke bočica.
- Bočicu treba nježno okretati kako bi se spriječilo stvaranje pjene i osiguralo da se sav prašak lijeka Tenkasi potpuno rekonstituiru u otopini.

Razrjeđivanje: Za razrjeđivanje je potrebno koristiti vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu vodenu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida.

Postupak razrjeđivanja:

- Izvucite i bacite 40 ml iz vrećice za intravensku infuziju koja sadrži 250 ml 5%-tne vodene otopine glukoze ili 0,9%-tni natrijev klorid.
- Izvucite 40 ml iz rekonstituirane bočice i dodajte u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu vodenu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida kako bi volumen u vrećici bio 250 ml. Time se dobiva otopina koja sadrži 4,8 mg/ml oritavancina. Tijekom pripreme za primjenu potrebno je koristiti vrećice od polipropilena (PP) ili polivinilklorida (PVC).

Razrijeđenu otopinu potrebno je odmah primijeniti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 4 sata na temperaturi od 25°C i 12 sati na temperaturi od 2°C - 8°C za Tenkasi razrijeđen u vrećici 5%-tne otopine glukoze ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za intravensku infuziju.