

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 400 mg af oritavancíni.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausninni 10 mg oritavancín.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af innrennslislyfi, lausn, 1,2 mg oritavancín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, (stofn fyrir þykkni).

Hvítur til beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tenkasi er ætlað til meðferðar við bráðum bakteríusýkingum í húð og undirhúð (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) hjá fullorðnum og börnum 3 mánaða og eldri. (Sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.)

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

1.200 mg gefin sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð á 3 klukkustundum.

Börn á aldrinum 3 mánaða til <18 ára

15 mg/kg gefin sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð á 3 klukkustundum (hámark 1.200 mg).

Í töflu 1 er að finna viðeigandi dæmi og nánari upplýsingar er að finna í kafla 6.6.

Tafla 1: 15 mg/kg líkamsþyngdar skammtur af oritavancíni: 3 klst. innrennsli (styrkur 1,2 mg/ml)

Þyngd sjúklings (kg)	Reiknaður oritavancín skammtur (mg)	Heildarrúmmál innrennslis (ml)	Rúmmál blandaðs oritavancíns (ml)	Rúmmál með 5% glúkósa til að bæta í innrennslispoka (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

Sérstakir hópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga ≤ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir í tengslum við sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Skert nýrnastarfsemi hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni (sjá kafla 5.2), en þó skal gæta varúðar þegar oritavancín er ávísað sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er unnt að fjarlægja oritavancín úr blóði með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (sjá kafla 5.2). Lyfjahvörf oritavancíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hafa ekki verið metin, en á grundvelli lyfjahvarfabreyta er ekki gert ráð fyrir því að verulega skert lifrastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Því er ekki þörf á skammtaðlögun, þótt gæta skuli varúðar þegar oritavancíni er ávísað sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun oritavancíns hjá börnum <3 mánaða.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslistíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni.

Fylgið vandlega ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.2) og leiðbeiningum um blöndun og þynningu á Tenkasi 400 mg fyrir gjöf (sjá kafla 6.6).

Hvert hinna þriggja 400 mg hettuglasa skal fyrst blanda með 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Blandaðar lausnir skal draga upp og bæta í 1.000 ml innrennslispoka með 5% glúkósa til innrennslis í bláæð á 3 klukkustundum (sjá kafla 6.6).

Aðeins skal nota innrennslispoka með 5% glúkósa. Natríumklóríðlausn skal ekki að nota til þynningar (sjá kafla 6.2).

Viðeigandi upplýsingar um hitt oritavancín lyfið er að finna í upplýsingunum um Tenkasi 1.200 mg.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa óþáttað heparínnatríum í bláæð í 120 klst. (5 dagar) eftir að oritavancín er gefið því að virkjaður trombóplastíní (aPTT) kann að mælast ranglega hækkaður í allt að 120 klst. eftir að oritavancín er gefið (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ. á m. bráðafnæmisviðbrögðum og bráðafnæmislosti, við notkun á oritavancíni. Ef vart verður við alvarlegt ofnæmisviðbragð meðan á innrennsli oritavancíns stendur skal tafarlaust hætta að gefa oritavancín og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

Engar upplýsingar liggja fyrir um krossofnæmi milli oritavancíns og annarra glýkópeptíða, þ.m.t. vankómýcína. Áður en oritavancín er notað er mikilvægt að spyrjast vandlega fyrir um fyrri ofnæmisviðbrögð við glýkópeptíðum (t.d. vankómýcín, telavancín). Vegna möguleika á víxlofnæmi ber að fylgjast náið með sjúklingum sem eru með sögu um ofnæmi gegn glýkópeptíði meðan á innrennsli stendur og í kjölfar þess.

Innrennslistengd viðbrögð

Oritavancín er gefið með innrennsli í bláæð á 3 klst. til að lágmarka hættu á innrennslistengdum viðbrögðum. Innrennsli oritavancíns í bláæð getur valdið viðbrögðum svo sem roðapötum í efri hluta líkamans, ofsakláða, kláða og/eða útbrotum. Innrennslistengd viðbrögð sem einkennast af brjóstverk, óþægindum fyrir brjósti, kuldahrolli, skjálfta, bakverkjum, hálsverkjum, mæði, súrefnisskort, kvíðverkjum og hita hafa komið fram við notkun oritavancíns, þ.m.t. eftir gjöf meira en eins skammts af oritavancíni í stakri meðferð. Ef vart verður við viðbrögð getur verið að þessi einkenni hætti ef innrennslinu er hætt eða hægt á því (sjá kafla 4.8).

Þörf á fleiri sýklalyfjum til viðbótar

Oritavancín er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum (sjá kafla 5.1). Þegar um er að ræða blandaðar sýkingar, þar sem grunur leikur á að Gram-neikvæðar og/eða tiltekna gerðir af loftfælum bakteríum eigi hlut að máli, ber að gefa oritavancín ásamt viðeigandi sýklalyfjum.

Samtímis notkun warfaríns

Oritavancín hefur reynst sýna falska lengingu á prótrombíníma (PT) og blóðþynningargildi (INR) í allt að 12 klst. Eftirlit með segavarnaráhrifum warfaríns verður því óáreiðanlegt í allt að 12 klst. eftir gjöf oritavancínsskammts.

Truflun á mæligreiningu í storkuprófum

Oritavancín hefur reynst trufla ákveðin storkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Sýnt hefur verið fram á að þéttni oritavancíns í blóði sjúklinga eftir gjöf á stökum skammti veldur falskri lengingu á:

- aPPT í allt að 120 klst.,
- prótrombíníma (PT) og INR-gildi í allt að 12 klst.,
- virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) í allt að 24 klst.,
- Silica Clot-tíma (SCT) í allt að 18 klst. og
- Dilute Russell's Viper Venom-prófinu (DRVVT) í allt að 72 klst.

Þessi áhrif orsakast af því að oritavancín binst við og hindrar virkni fosfólípíðprófefnanna sem virkja storknun í storkuprófum sem algengt er að nota á rannsóknarstofum. Hjá sjúklingum sem þarfnast mælingar á virkjuðum tromboplastínúma (aPPT) innan 120 klst. eftir skammt af oritavancíni má íhuga að nota storkupróf sem er ekki háð fosfólípíði eins og t.d. (litmyndandi) próf á storkubætti Xa eða annað segavarnarlyf sem krefst ekki eftirlits með virkjuðum tromboplastínúma (aPTT).

Oritavancín hefur ekki áhrif á litmyndandi próf á storkubætti Xa, trombínúma (TT) eða próf sem notuð eru til að greina blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT). Oritavancín 46,6 µg/ml hafði ekki áhrif á próf á ónæmi gegn virku C-próteini (APCR) *in vitro* sem bendir til þess að litlar líkur séu á að oritavancín trufla þetta próf. Hins vegar byggist APCR-próf á fosfólípíðum og ekki er hægt að útiloka að hærri þéttni oritavancíns sem kann að koma fram við klíníska notkun geti truflað prófið.

Engin áhrif oritavancíns á storkukerfið *in vivo* komu fram í forklínískum eða klínískum rannsóknum.

Niðurgangur sem tengist *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá sýklalyfjatengdri ristilbólgu og sýndarhimnuristilbólgu við notkun oritavancíns og hún getur verið misalvarleg með allt frá vægum til lífshættulegs niðurgangs. Því er mikilvægt að taka þá sjúkdómsgreiningu til álita hjá sjúklingum sem fá niðurgang eftir gjöf oritavancíns (sjá kafla 4.8). Við slíkar aðstæður ber að íhuga að grípa til stuðningsráðstafana ásamt því að gefa sértæka meðferð við *Clostridioides difficile*.

Ofanísýking

Notkun á sýklalyfjum getur aukið hættu á ofvexti ónæmra örvera. Ef vart verður við ofanísýkingu ber að gera viðeigandi ráðstafanir.

Beinsýking

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á sjúklingum með bráða bakteríusýkingu í húð og undirhúð (klínískum ABSSSI-rannsóknum) var tilkynnt um fleiri tilvik um beinsýkingu í rannsóknararminum sem fékk meðferð með oritavancíni en í arminum sem fékk meðferð með vankómýcíni (sjá kafla 4.8). Fylgjast ber með einkennum um beinsýkingu hjá sjúklingum eftir að oritavancín hefur verið gefið. Ef grunur leikur á beinsýkingu eða ef hún greinist ber að hefja aðra viðeigandi sýklameðferð.

Graftarkýli

Í 3. stigs klínískum rannsóknum var tilkynnt um örlítið fleiri tilvik um nýtilkomin graftarkýli hjá arminum sem fékk meðferð með oritavancíni en hjá arminum sem fékk meðferð með vankómýcíni (4,6% á móti 3,4%) (sjá kafla 4.8). Ef vart verður við nýtilkomin graftarkýli ber að gera viðeigandi ráðstafanir.

Takmarkanir klínískra upplýsinga

Í tveimur lykilrannsóknunum á ABSSSI takmörkuðust tegundir sýkinga sem verið var að meðhöndla alfarið við húðbeðsbólgu, graftarkýli og sárásýkingar. Aðrar tegundir af sýkingum hafa ekki verið rannsakaðar. Takmörkuð reynsla liggur fyrir úr klínískum rannsóknum varðandi sjúklinga með blóðsýkingu, æðasjúkdóma í útlimum eða daufkyrningafæð, sjúklinga með veiklað ónæmiskerfi, sjúklinga > 65 ára, sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklinga með sýkingar af völdum *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efni sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróms P450

Skimunarrannsókn á lyfjamilliverkunum var gerð á heilbrigðum sjálfbóðaliðum (n=16) þar sem metin var samtímis gjöf staks 1.200 mg skammts af oritavancíni og prófhvarfefna fyrir ýmis CYP450 ensím. Oritavancín reyndist vera ósértækur, veikur hemill (CYP2C9 og CYP2C19) eða veikur virkir

(CYP3A4 og CYP2D6) fyrir ýmis CYP-ísóform.

Gæta skal varúðar þegar oritavancín er gefið samtímis lyfjum með þröngt meðferðarbil sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli eins þeirra CYP450 ensíma sem fyrir áhrifum verða (t.d. warfarín) þar sem samtímis gjöf getur hækkað (t.d. í tilviki um CYP2C9-hvarfefni) eða lækkað (t.d. í tilviki um CYP2D6-hvarfefni) þétni lyfsins með hið þrönga meðferðarbil. Fylgjast ber náið með sjúklingum til að leita einkenna um eitruverkun eða skort á verkun ef þeim hefur verið gefið oritavancín meðan þeir nota lyf sem verður hugsanlega fyrir slíkum áhrifum (t.d. ætti að fylgjast með blæðingum hjá sjúklingum ef þeir fá oritavancín og warfarín samtímis) (sjá kafla 4.4). Gerð var rannsókn til að meta lyfjamilliverkun staks 1.200 mg skammts af oritavancíni á lyfjahvörf S-warfaríns eftir einn skammt hjá 36 heilbrigðum þátttakendum. Lyfjahvörf S-warfaríns voru metin eftir eingöngu einn stakan 25 mg skammt af warfaríni, eða þegar hann var gefinn í upphafi, 24 eða 72 klukkustundum á eftir stökum 1.200 mg oritavancín skammti. Niðurstöðurnar sýndu engin áhrif oritavancíns á AUC og C_{max} S-warfaríns.

Milliverkanir milli lyfsins og rannsóknarstofufrófa (sjá kafla 4.3 og 4.4)

Oritavancín binst og hindrar virkni fosfólípíðprófefna sem virkja storknun í storkuprófum sem algengt er að nota á rannsóknarstofum. Þétni oritavancíns í blóði eftir 1.200 mg skammta kann að valda falskri hækkun á ákveðnum rannsóknarstofuprófum (sjá töflu 2).

Tafla 2: Storkupróf sem oritavancín hefur áhrif á

Próf	Tímalengd áhrifa
Prótrómbíntími (PT)	Allt að 12 klst.
Blóðþynningargildi (INR)	Allt að 12 klst.
Virkjaður trombóplastíntími (aPTT)	Allt að 120 klst.
Virkjaður blóðstorknunartími (ACT)	Allt að 24 klst.
Silica clot-tími (SCT)	Allt að 18 klst.
Dilute Russell's viper venom-tími (DRVVT)	Allt að 72 klst.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (innan við 300 þunganir) um notkun oritavancíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tenkasi á meðgöngu nema meðferð með oritavancíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eitruverkanir hjá dýrum hafa sýnt að oritavancín skilst út í mjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort oritavancín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tenkasi.

Frjósemi

Dýrarrannsóknir hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um skerta frjósemi af völdum oritavancíns þegar það er gefið í hæstu þétni. Hins vegar liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um áhrif oritavancíns á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tenkasi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart getur orðið við sundl, sem getur haft áhrif á akstur og notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanir ($\leq 5\%$) sem greint var frá voru: ógleði, ofnæmisviðbrögð, viðbrögð á innrennslisstað og höfuðverkur. Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá var húðbeðsbólga (1,1%). Algengustu ástæðurnar sem tilgreindar voru fyrir að hætta notkun lyfsins voru húðbeðsbólga (0,4%) og beinsýking (0,3%). Tilkynningar um aukaverkanir voru fleiri hjá kvenkyns en karlkyns sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af oritavancíni úr samanlögðum 3. stigs klínískum ABSSSI-rannsóknnum með stökum skammti af oritavancíni eru taldar upp eftir líffæraflokkum í eftirfarandi töflu:

Tíðnin er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\leq 1/10$); algengar ($\leq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\leq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\leq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Tíðni aukaverkana flokkuð eftir líffærum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Algengar	Húðbeðsbólga, graftarkýli (í útlím og undirhúð)
	Sjaldgæfar	Beinsýking
Blóð og eitlar		
	Algengar	Blóðleysi
	Sjaldgæfar	Eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð
Önæmiskerfi		
	Sjaldgæfar	Ofnæmi (sjá kafla 4.3 og 4.4), bráðaofnæmisviðbrögð
	Ekki þekkt	Bráðaofnæmislost
Efnaskipti og næring		
	Sjaldgæfar	Blóðsykurslækkun, þvagsýrudreyri
Taugakerfi		
	Algengar	Höfuðverkur, sundl
	Mjög sjaldgæfar	Skjálfti*
Hjarta		
	Algengar	Hraðtaktur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar	Berkjukrampi, blísturshljóð, andnauð*
	Mjög sjaldgæfar	Súrefnisskortur*
Meltingarfæri		
	Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða
	Sjaldgæfar	Kviðverkur*
Lifur og gall		
	Algengar	Óeðlileg niðurstaða úr lifrarprófi (hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi)
	Sjaldgæfar	Hækkaður gallrauði í blóði

Húð og undirhúð		
	Algengar	Ofsakláði, útbrot, kláði
	Sjaldgæfar	Hvítornasundrandi æðabólga, ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, húðroði
Stoðkerfi og stoðvefur		
	Algengar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Sinaskeiðarbólga
	Mjög sjaldgæfar	Bakverkur*, hálsverkur*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Algengar	Viðbrögð á innrennslisstað**
	Sjaldgæfar	Brjóstverkir*, hiti*
	Mjög sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti*, kuldahrollur

*Þessi viðbrögð kunna að tengjast innrennsli (sjá kafla 4.4).

** Á meðal viðbragða á innrennslisstað eru: bláæðabólga á innrennslisstað, húðroði á innrennslisstað, utanæðablæðing, herslismyndun, kláði, útbrot, bjúgur í útlimum.

Börn

Öryggismatið fyrir börn byggist á gögnum úr einni rannsókn þar sem 38 sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 18 ára með grunaða eða staðfesta Gram-jákvæða bakteríusýkingu fengu Tenkasi. Í heild var aukaverkanamynstur þessara 38 sjúklinga svipað og hjá fullorðnum. Eftirfarandi aukaverkanir, sem ekki er greint frá í töflu 3, hjá fullorðnum sjúklingum hafa ekki komið fram hjá fleiri en 1 barni: skapstygð, lenging QT-bils í hjartalínuriti (skammvinn, einkennalaus og ekki tengd öðrum frávikum í hjartalínuriti), *Clostridioides difficile* ristilbólga (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Í klínískum rannsóknum á 3.017 einstaklingum sem fengu meðferð með oritavancíni var ekkert tilvik um ofskömmtn oritavancíns fyrir slysi.

Ekki er unnt að fjarlægja oritavancín úr blóði með blóðskilun. Komi til ofskömmtnar ber að grípa til stuðningsráðstafana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf til altækrar notkunar, glýkópeptíð-sýklalyf, ATC-flokkur: J01XA05.

Verkunarháttur

Verkunarháttur oritavancíns er þrenns konar: (i) hamlar því þrepi í nýmyndun frumuveggs sem felst í transglýkósýleringu (fjölliðun) með því að bindast stilkpeptíði peptíðóglýkanforefna; (ii) hamlar því þrepi í nýmyndun frumuveggs sem felst í transpeptíðeringu (krosstengingu) með því að bindast peptíðbrúarbutum frumuveggs; og gerir bakteríuhimnu óheilsteypa og leiðir þannig til afskautunar, aukins gegndræpis og hraðs frumudauða.

Ónæmi

Gram-neikvæðar örverur eru með eðlislægt ónæmi gegn öllum glýkópeptíðum, þ.m.t. oritavancíni.

Ónæmi gegn oritavancíni sást *in vitro* hjá einangruðum *Staphylococcus aureus* bakteríum sem eru ónæmar fyrir vankómýcín. Ekkert þekkt krossónæmi er milli oritavancíns og sýklalyfja sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum en glýkópeptíðum.

Oritavancín sýnir minnkaða virkni *in vitro* gegn tilteknum Gram-jákvæðum örverum af ættkvíslunum *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus* sem eru með eðlislægt ónæmi gegn glýkópeptíðum.

Næmismörk í næmisprófunum

Næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk (MIC) samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) eru sem hér segir:

Tafla 4: Túlkunarskilmerki varðandi næmi fyrir oritavancíni

Örveruflokkur	Næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk (MIC) (mg/l)	
	N ≥	Ó >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (flokkar A, B, C og G)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> flokkur af streptókokkum (aðeins <i>S. anginosus</i> flokkurinn)	0,25	0,25

N=Næm, Ó=Ónæm

Tengsl milli lyfjahvarfa/lyfhrifa

Hlutfallið milli flatarmáls undir blóðþéttu (AUC) og lágmarks heftistyrks (MIC) oritavancíns hjá hverjum sýkli fyrir sig hefur reynst vera sú breyta sem hefur mesta fylgni við verkun.

Verkun gegn tilteknum sýkingavöldum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn eftirfarandi sýkingavöldum sem voru næmir fyrir oritavancíni *in vitro*.

Gram-jákvæðar örverur:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* flokkur (til hans teljast m.a. *S. anginosus*, *S. intermedius*, og *S. constellatus*)

Verkun gegn öðrum sjúkdómsvaldandi bakteríum sem máli skipta

Verkun hefur ekki verið staðfest gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum þó að rannsóknir *in vitro* bendi til að þeir ættu að vera næmir fyrir oritavancíni ef þeir hafa ekki myndað áunnið ónæmi:

- Beta-hemólýtískir streptókokkar af flokki G.
- *Clostridium perfringens*.
- *Peptostreptococcus spp.*

Börn

Tenkasi hefur verið metið hjá börnum með ABSSSI í einni 1. stigs, opinni, fjölsetra rannsókn sem tók til 38 sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til <18 ára sem höfðu fengið oritavancín. Markmið hennar er að meta lyfjahvörf, öryggi og þol við innrennsli oritavancíns í bláæð hjá sjúklingum með grunaða eða

staðfesta Gram-jákvæða bakteríusýkingu sem þeir fá hefðbundna sýklalyfjameðferð við eða hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi sýklameðferð meðan á aðgerð stendur. Aðalendapunkturinn er flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC); á meðal aukaendapunkta eru öryggismat og aðrar lyfjahvarfabreytur.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tenkasi hjá börnum á aldrinum 0 til <3 mánaða í meðferð við bráðum bakteríusýkingum í húð og húðbyggingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Oritavancín sýnir línuleg lyfjahvörf allt upp í 1.200 mg skammt. Hjá sjúklingum með bráða bakteríusýkingu í húð og undirhúð (ABSSSI) sem fá stakan 1.200 mg skammt er hámarksþétti (C_{max}) oritavancíns að meðaltali (staðalfrávik, $\pm$ SD 112 ($\pm$ 34,5) μ g/ml og AUC₀₋₇₂ er að meðaltali 1.470 ($\pm$ 582) μ g•klst./ml.

Dreifing

Um 85% af oritavancíni bindast plasmapróteinum hjá mönnum. Miðað við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætlað að heildardreifingarrúmmál hjá öllu þýðinu sé að meðaltali um 87,6 l, sem bendir til þess að oritavancín dreifist í miklum mæli inn í vefi.

Útsetning (AUC₀₋₂₄) oritavancíns í húðblöðruvessa var 20% af útsetningunni í plasma eftir stakan 800 mg skammt hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Engin umbrotsefni fundust í plasma eða galli úr hundum og rottum sem fengu meðferð með oritavancíni, eftir því sem við á. Þar að auki bentu rannsóknir *in vitro* á frymisögnum úr mannalífur til þess að oritavancín umbroti ekki.

Brotthvarf

Engin rannsókn á massajafnvægi hefur verið framkvæmd hjá mönnum. Hjá mönnum endurheimtust innan við 1% af skammtinum sem virka móðurefnið í saur og innan við 5% sem móðurlyfið í þvagi eftir 2 vikna söfnun, sem bendir til þess að oritavancín skiljist hægt og rólega út óbreytt.

Lokahelmingunartími brotthvarfs oritavancíns úr plasma er að meðaltali 245 klst. (frávikshlutfall 14,9%) byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá ABSSSI-sjúklingum sem fá stakan 1.200 mg skammt. Áætluð heildarúthreinsun hjá öllu þýðinu er að meðaltali 0,445 l/klst. (frávikshlutfall 27,2%).

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum greindust tengsl milli líkamshæðar og úthreinsunar, þannig að úthreinsun jókst með hækkandi hæð. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn miðað við hæð.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf oritavancíns voru skoðuð í 3. stigs ABSSSI-rannsóknunum með stökum skammti hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, kreatínínúthreinsun (CrCL) $\leq$ 90 ml/mín (n=213), vægt skerta nýrnastarfsemi, CrCL 60-89 ml/mín (n=59), miðlungi skerta nýrnastarfsemi, CrCL 30-59 ml/mín (n=22) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, CrCL <30ml/mín (n=3). Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að skert nýrnastarfsemi hefði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum í skilun.

Ekki þarf að aðlaga skammtinn af oritavancíni fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi, en upplýsingar í tengslum við alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf oritavancíns voru metin í rannsókn á einstaklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, n=20) í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n=20) sem samsvöruðu þeim með tilliti til kyns, aldurs og þyngdar. Engar marktækar breytingar voru á lyfjahlvörfum oritavancíns hjá einstaklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi.

Ekki þarf að aðlaga skammtinn af oritavancíni fyrir sjúklinga með vægt og miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Lyfjahlvörf oritavancíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin.

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns og kynþáttar

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum í 3. stigs ABSSSI-rannsóknunum með stökum skammti benti til þess að kyn, aldur, þyngd eða kynþáttur hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Ekki er mælt með neinni aðlögun skammta fyrir þessa undirhópa.

Börn

Lyfjahlvarfagreining þýðis í hólfulum sýndi að 15 mg/kg skammtur leiddi til AUC_{0-72} að meðaltali á grundvelli líkans, sem var innan viðmiðunarmarka fullorðinna ($965-2.095 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$) hjá öllum hermdum hópum barna á aldrinum 3 mánaða til <18 ára (sjá töflu 5).

Tafla 5: Lyfjahlvörf oritavancíns [meðaltal (staðalfrávik)] á grundvelli líkans hjá börnum og fullorðnum, með lyfjahlvarfagreiningu þýðis

<i>Þýði</i>	<i>AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$)</i> <i>Meðaltal (staðalfrávik)</i>	<i>C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)</i> <i>Meðaltal (staðalfrávik)</i>
Fullorðnir	1.530 (565)	138 (31,7)
12 til <18 ára	2.065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 til <12 ára	1766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 til <6 ára	1556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Frá 3 mánaða til <2 ára	1456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helsta aukaverkunin þegar oritavancín var gefið rottum og hundum var skammtaháð uppsöfnun á eósínfíknum frumukornum í stórátfrumum í vefjum, þ.m.t. lifrarfrumum, þekjufrumum nýrnabarkar, nýrnahettufrumum og stórátfrumum átfrumnakerfisins. Tilkomu eósínfíkinna frumukorna varð ekki vart eftir gjöf á stökum skammti og hún hafði ekki marktæk áhrif á þá arfsköpuðu innanfrumna stórátfrumustarfsemi *in vitro* sem búist er við eftir stakan 1.200 mg skammt.

Miðlungsmiklar, skammtaháðar hækkanir á lifrarensímum (alaníntransamínasa og aspartattransamínasa) sáust hjá rottum og hundum sem reyndust ganga til baka eftir að meðferð var hætt. Fram komu lífefnafræðilegar breytingar sem tengjast nýrnastarfsemi, þ.m.t. lækun á eðlisþyngd og sýrustigi þvags, smávægilegar hækkanir á blóðnitri og stakar hækkanir á kreatíníni, bæði hjá rottum og hundum eftir tveggja vikna meðferð. Blóðmyndunar utan beinmergs varð vart í milta hjá rottum. Fylgni var milli þessarar vefjameinafræðilegu niðurstöðu og stækkunar og þyngdaraukningar á milta. Útsetning í rottum við skaðleysismörk (NOAEL) var minni til örlítið hærri en útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Histamínlik innrennslisviðbrögð strax eða stuttu eftir gjöf á skammti oritavancíns komu fram bæði hjá

rottum og hundum. Þessi viðbrögð höfðu í för með sér dauðsföll við lægri skammta hjá karl- en kvenkyns rottum í stakskammta rannsóknum; hins vegar sást þessi sami kynbundni mismunur ekki hjá öðrum dýrategundum. Rannsóknir á nýbörnum rottum og hundum í 30 daga leiddu í ljós sömu vefjaáhrif og sjást hjá fullorðnum dýrum, þ.m.t. næmi fyrir oritavancín-miðluðum histamínlíkum innrennslisviðbrögðum. Dauðsfalla varð vart hjá nýbörnum rottum við aðeins lægri skammta en hjá fullorðnum.

Stöðluð prófaröð *in vitro* og *in vivo* á mögulegum eiturverkunum á erfðafni leiddi ekki í ljós neinar niðurstöður sem skipta máli í klínísku tilliti. Ævilangar rannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif oritavancíns.

Þegar oritavancín var gefið í bláæð, í skömmtum allt upp í 30 mg/kg, hafði það ekki áhrif á frjósemi eða æxlunarframmistöðu hjá karl- og kvenkyns rottum. Rannsóknir á rottum og kanínum á meðgöngu benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, burð eða þroska eftir burð. Engar vísbendingar voru um flutning oritavancíns gegnum fylgju hjá þunguðum rottum. Útsetning hjá rottum við skaðleysismörk (NOAEL) var minni til örlítið hærri en útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Eftir stakt innrennsli í bláæð hjá mjólkandi rottum skildist geislamerkt [¹⁴C]oritavancín út í mjólkina og var frásogað af ungum á spena.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól.

Fosfórsýra (til pH-stillingar).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki skal nota natríumklóríðlausn til þynningar því hún er ósamrýmanleg við oritavancín 400 mg skammtastyrkleika og getur valdið útfellingu lyfsins. Hafi önnur efni, aukaefni eða önnur lyf verið blönduð út í natríumklóríðlausn til notkunar í bláæð má því ekki bæta þeim út í einnota hettuglösín með oritavancíninu eða gefa þau samtímis með innrennsli gegnum sömu innrennslisslöngu eða gegnum sameiginlegan bláæðalegg. Þar að auki geta lyf sem eru basísk eða með hlutlaust sýrustig verið ósamrýmanleg við oritavancín (sjá kafla 6.6).

6.3 Geymsluþol

4 ár

Eftir blöndun

Eftir að lausnin hefur verið blönduð á tafarlaust að þynna hana enn frekar í poka af 50 mg/ml (5%) glúkósa innrennslislyfi.

Eftir þynningu

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að bíða lengur en í 12 klst. við 25°C og í 24 klst. við 2°C-8°C eftir þynningu í poka af 5% glúkósa innrennslislyfi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Einnota 50 ml hettuglös úr gleri af gerð 1 með gúmmítöppum og smellilokum úr áli.

Þremur stökum hettuglösum er pakkað saman í eina öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Einnota. Undirbúa skal Tenkasi að viðhafðri smitgát.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslis tíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni.

Fylgið vandlega ráðlögðum leiðbeiningum fyrir hvort lyf.

Blanda þarf og þynna þrjú 400 mg hettuglös af Tenkasi til að útbúa stakan, einnota 1.200 mg skammt í bláæð (i.v.).

Blanda verður stofninn með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna svo þykknið sem þannig verður til í poka af 5% glúkósa innrennslislyfi fyrir notkun. Bæði blandaða lausnin og þynnta innrennslislausnin eiga að vera tærar og litlausar til fölgular. Skoða skal innrennslis- og stungulyf vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun.

Fullorðnir

Blöndun:

- Bæta skal 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu út í hvert hettuglas og blanda þannig 10 mg/ml lausn í hverju hettuglasi.
- Til að forðast óhóflega froðumyndun er mælt með að bæta sæfða vatninu fyrir stungulyf varlega út í hettuglösin með því að láta það renna niður hliðar þeirra.
- Snúa á hverju hettuglasi varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allur stofninn leysist algerlega upp og myndi lausn.

Þynning: Þegar lyfið er þynnt þarf að nota þrjú hettuglös með blönduðu lyfi til að búa til stakan 1.200 mg skammt af innrennslislyfi. Einungis má nota innrennslispoka með 5% glúkósa til þynningar. Ekki má nota natríumklóríðlausn til þynningar (sjá kafla 6.2).

Þynning:

- Dragið upp og fargið 120 ml úr 1.000 ml innrennslispoka með 5% glúkósa.
- Dragið upp 40 ml úr hverju af hettuglösunum þremur með blönduðu lyfi og bætið þeim út í innrennslispokann með 5% glúkósa þannig að rúmmálið í pokanum verði aftur 1.000 ml. Við þetta verður þéttni oritavancíns 1,2 mg/ml. Nota skal pólýprópýlen (PP) eða pólývínýlklóríð (PVC) poka til að undirbúa lyfið fyrir gjöf.

Notkun hjá börnum (á aldrinum 3 mánaða til <18 ára)

Reiknið skammtinn sem þarf af oritavancíni á grundvelli þyngdar sjúklings (eitt stakt 15 mg/kg innrennslis gefið í bláæð á 3 klst.).

Ákvarðið fjölda oritavancín hettuglasa sem sjúklingurinn þarf (hvert hettuglas inniheldur oritavancín tvífosfat sem jafngildir 400 mg af oritavancíni)

Blöndun:

- Bæta skal við 40 ml af vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu til að blanda hvert hettuglas til að fá 10 mg/ml lausn í hvert hettuglas.
- Til að komast hjá of mikilli froðumyndun er mælt með því að vatni fyrir stungulyf sé bætt varlega við, hellt meðfram veggjum hettuglasanna.
- Hverju hettuglasi skal hringsnúa varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allt duftið blandist alveg í lausnina.

Dynning: Aðeins skal nota 5% glúkósa innrennslispoka (D5W) til þynningar. Natríumklóríðlausn skal ekki að nota til þynningar (sjá kafla 6.2).

Dynning:

Dragið nauðsynlegt rúmmál af oritavancíni upp í sæfða sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur sæfðan 5% glúkósa (sjá viðeigandi dæmi í töflu 6). Stærð innrennslispokans fer eftir því heildarrúmmáli sem gefið er. Fyrir lítið rúmmál má nota sprautudælu.

Tafla 6: 15 mg/kg oritavancín: 3 klst. innrennsli (styrkur 1,2 mg/ml)

Þyngd sjúklings (kg)	Reiknaður oritavancín skammtur (mg)	Heildarrúmmál innrennslis (ml)	Rúmmál blandaðs oritavancíns (ml)	Rúmmál með 5% glúkósa til að bæta í innrennslispoka (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

Útreikningur

1) Notið raunþyngd sjúklings — **NÁMUNDIÐ AÐEINS AÐ NÆSTU HEILU TÖLU**

2) Skammtur: Þyngd (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (hámarksskammtur 1.200 mg)

3) Heildarrúmmál innrennslis: Skammtur (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Rúmmál blandaðs oritavancíns: Skammtur (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) Rúmmál með 5% glúkósa til að bæta í innrennslispoka: Heildarrúmmál innrennslis (C) – rúmmál blandaðs oritavancíns (D) = _____ ml

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Viðeigandi upplýsingar um hitt oritavancín lyfið er að finna í upplýsingunum um Tenkasi 1.200 mg.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

L-1611, Luxembourg
Lúxemborg

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19/03/2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13/01/2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 1.200 mg af oritavancíni.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausninni 30 mg oritavancín.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af innrennslislyfi, lausn, 4,8 mg oritavancín.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 2.400 mg hýdroxýprópýlbetadex.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, (stofn fyrir þykkni).

Hvítur til beinhvítur eða bleikur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tenkasi er ætlað til meðferðar við bráðum bakteríusýkingum í húð og undirhúð (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) hjá fullorðnum. (Sjá kafla 4.4 og 5.1.)

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

1.200 mg gefin sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Sérstakir hópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga ≤ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir í tengslum við sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Skert nýrnastarfsemi hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni (sjá kafla 5.2), en þó skal gæta varúðar þegar oritavancín er ávísað sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er unnt að fjarlægja oritavancín úr blóði með blóðskilun. Hýdroxýprópýl- β -sýklódextrín (HP β CD) skilst út nánast eingöngu um nýru með gauklasíun; lyfjahvörf þess hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið metin.

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (sjá kafla 5.2). Lyfjahvörf oritavancíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hafa ekki verið metin, en á grundvelli lyfjahvarfabreyta er ekki gert ráð fyrir því að verulega skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Því er ekki þörf á skammtaæðlögum, þótt gæta skuli varúðar þegar oritavancíni er ávísað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun oritavancíns hjá börnum og unglingum (< 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 1.200 mg og Tenkasi 400 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslistíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni.

Fylgið vandlega ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.2) og leiðbeiningum um blöndun og þynningu á Tenkasi 1.200 mg fyrir gjöf (sjá kafla 6.6).

Staka 1.200 mg hettuglasið skal fyrst blanda með 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Blandaðar lausnir skal draga upp og bæta í 250 ml innrennslispoka með 5% glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, til innrennslis í bláæð á 1 klukkustund (sjá kafla 6.2 og 6.6).

Viðeigandi upplýsingar um hitt oritavancín lyfið er að finna í upplýsingunum um Tenkasi 400 mg.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa ópáttað heparínnatríum í bláæð í 120 klst. (5 dagar) eftir að oritavancín er gefið því að virkjaður tromboplastínúmi (aPTT) kann að mælast ranglega hækkaður í allt að 120 klst. eftir að oritavancín er gefið (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ. á m. bráðafnæmisviðbrögðum og bráðafnæmislosti, við notkun á oritavancíni. Ef vart verður við alvarlegt ofnæmisviðbragð meðan á innrennsli oritavancíns stendur skal tafarlaust hætta að gefa oritavancín og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

Engar upplýsingar liggja fyrir um krossofnæmi milli oritavancíns og annarra glýkópeptíða, þ.m.t. vankómýcíns. Áður en oritavancín er notað er mikilvægt að spyrjast vandlega fyrir um fyrri ofnæmisviðbrögð við glýkópeptíðum (t.d. vankómýcíni, telavancíni). Vegna möguleika á víxlofnæmi ber að fylgjast náið með sjúklingum sem eru með sögu um ofnæmi gegn glýkópeptíði meðan á innrennsli stendur og í kjölfar þess.

Innrennslistengd viðbrögð

Oritavancín er gefið með innrennsli í bláæð á 1 klst. til að lágmarka hættu á innrennslistengdum viðbrögðum. Innrennsli oritavancíns í bláæð getur valdið viðbrögðum svo sem roðapötum í efri hluta líkamans, ofsakláða, kláða og/eða útbrotum. Innrennslistengd viðbrögð sem einkennast af brjóstverk,

ópægingdum fyrir brjósti, kuldahrolli, skjálfta, bakverkjum, hálsverkjum, mæði, súrefnisskort, kviðverkjum og hita hafa komið fram við notkun oritavancíns, þ.m.t. eftir gjöf meira en eins skammts af oritavancíni í stakri meðferð. Ef vart verður við viðbrögð getur verið að þessi einkenni hætti ef innrennslinu er hætt eða hægt á því (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Uppleysandi efnið HPβCD skilst út með þvagi. Úthreinsun á HPβCD kann að vera minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Þörf á fleiri sýklalyfjum til viðbótar

Oritavancín er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum (sjá kafla 5.1). Þegar um er að ræða blandaðar sýkingar, þar sem grunur leikur á að Gram-neikvæðar og/eða tiltekna gerðir af loftfælum bakteríum eigi hlut að máli, ber að gefa oritavancín ásamt viðeigandi sýklalyfjum.

Samtímis notkun warfaríns

Oritavancín hefur reynst sýna falska lengingu á prótrombín tíma (PT) og blóðþynningargildi (INR) í allt að 12 klst. Eftirlit með segavarnaráhrifum warfaríns verður því óáreiðanlegt í allt að 12 klst. eftir gjöf oritavancínsskammts.

Truflun á mæligreiningu í storkuprófum

Oritavancín hefur reynst trufla ákveðin storkupróf sem gerð eru á rannsóknarstofum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Sýnt hefur verið fram á að þéttni oritavancíns í blóði sjúklunga eftir gjöf á stökum skammti veldur falskri lengingu á:

- aPPT í allt að 120 klst.,
- prótrombín tíma (PT) og INR-gildi í allt að 12 klst.,
- virkjuðum blóðstorknunartíma (ACT) í allt að 24 klst.,
- Silica Clot-tíma (SCT) í allt að 18 klst. og
- Dilute Russell's Viper Venom-prófinu (DRVVT) í allt að 72 klst.

Þessi áhrif orsakast af því að oritavancín binst við og hindrar virkni fosfólípíðprófefnanna sem virkja storknun í storkuprófum sem algengt er að nota á rannsóknarstofum. Hjá sjúklingum sem þarfnast mælingar á virkjuðum tromboplastín tíma (aPPT) innan 120 klst. eftir skammt af oritavancíni má íhuga að nota storkupróf sem er ekki háð fosfólípíði eins og t.d. (litmyndandi) próf á storkuþætti Xa eða annað segavarnarlyf sem krefst ekki eftirlits með virkjuðum tromboplastín tíma (aPTT).

Oritavancín hefur ekki áhrif á litmyndandi próf á storkuþætti Xa, trombín tíma (TT) eða próf sem notuð eru til að greina blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT). Oritavancín 46,6 µg/ml hafði ekki áhrif á próf á ónæmi gegn virku C-próteini (APCR) *in vitro* sem bendir til þess að litlar líkur séu á að oritavancín trufla þetta próf. Hins vegar byggist APCR-próf á fosfólípíðum og ekki er hægt að útiloka að hærri þéttni oritavancíns sem kann að koma fram við klíníska notkun geti truflað prófið.

Engin áhrif oritavancíns á storkukerfið *in vivo* komu fram í forklínískum eða klínískum rannsóknum.

Niðurgangur sem tengist *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá sýklalyfjatengdri ristilbólgu og sýndarhimmuristilbólgu við notkun oritavancíns og hún getur verið misalvarleg með allt frá vægum til lífshættulegs niðurgangs. Því er mikilvægt að taka þá sjúkdómsgreiningu til álita hjá sjúklingum sem fá niðurgang eftir gjöf oritavancíns (sjá kafla 4.8). Við slíkar aðstæður ber að íhuga að grípa til stuðningsráðstafana ásamt því að gefa sértæka meðferð við *Clostridioides difficile*.

Ofanísýking

Notkun á sýklalyfjum getur aukið hættu á ofvexti ónæmra örvera. Ef vart verður við ofanáýkingu ber að gera viðeigandi ráðstafanir.

Beinsýking

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á sjúklingum með bráða bakteríusýkingu í húð og undirhúð (klínískum ABSSI-rannsóknum) var tilkynnt um fleiri tilvik um beinsýkingu í rannsóknarminum sem fékk meðferð með oritavancíni en í arminum sem fékk meðferð með vankómýcíni (sjá kafla 4.8). Fylgjast ber með einkennum um beinsýkingu hjá sjúklingum eftir að oritavancín hefur verið gefið. Ef grunur leikur á beinsýkingu eða ef hún greinist ber að hefja aðra viðeigandi sýklameðferð.

Graftarkýli

Í 3. stigs klínískum rannsóknum var tilkynnt um örlítið fleiri tilvik um nýtilkomin graftarkýli hjá arminum sem fékk meðferð með oritavancíni en hjá arminum sem fékk meðferð með vankómýcíni (4,6% á móti 3,4%) (sjá kafla 4.8). Ef vart verður við nýtilkomin graftarkýli ber að gera viðeigandi ráðstafanir.

Takmarkanir klínískra upplýsinga

Í tveimur lykilrannsóknunum á ABSSI takmörkuðust tegundir sýkinga sem verið var að meðhöndla alfarið við húðbeðsbólgu, graftarkýli og sárasýkingar. Aðrar tegundir af sýkingum hafa ekki verið rannsakaðar. Takmörkuð reynsla liggur fyrir úr klínískum rannsóknum varðandi sjúklinga með blóðsýkingu, æðasjúkdóma í útlimum eða dauflýmingsfæð, sjúklinga með veiklað ónæmiskerfi, sjúklinga > 65 ára, sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklinga með sýkingar af völdum *Streptococcus pyogenes*.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 2.400 mg af hýdroxýprópýlbetadexi í hverju hettuglasi, sem jafngildir 9,6 mg/ml.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efni sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróms P450

Skimunarannsókn á lyfjamilliverkunum var gerð á heilbrigðum sjálfboðaliðum (n=16) þar sem metin var samtímis gjöf staks 1.200 mg skammts af oritavancíni og prófhvarfefna fyrir ýmis CYP450 ensím. Oritavancín reyndist vera ósértækur, veikur hemill (CYP2C9 og CYP2C19) eða veikur virkur (CYP3A4 og CYP2D6) fyrir ýmis CYP-ísóform.

Gæta skal varúðar þegar oritavancín er gefið samtímis lyfjum með þröngt meðferðarbil sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli eins þeirra CYP450 ensíma sem fyrir áhrifum verða (t.d. warfarín) þar sem samtímis gjöf getur hækkað (t.d. í tilviki um CYP2C9-hvarfefni) eða lækkað (t.d. í tilviki um CYP2D6-hvarfefni) þéttni lyfsins með hið þrönga meðferðarbil. Fylgjast ber náið með sjúklingum til að leita einkenna um eitruverkun eða skort á verkun ef þeim hefur verið gefið oritavancín meðan þeir nota lyf sem verður hugsanlega fyrir slíkum áhrifum (t.d. ætti að fylgjast með blæðingum hjá sjúklingum ef þeir fá oritavancín og warfarín samtímis) (sjá kafla 4.4). Gerð var rannsókn til að meta lyfjamilliverkun staks 1.200 mg skammts af oritavancíni á lyfjahvörf S-warfaríns eftir einn skammt hjá 36 heilbrigðum þátttakendum. Lyfjahvörf S-warfaríns voru metin eftir eingöngu einn stakan 25 mg skammt af warfaríni, eða þegar hann var gefinn í upphafi, 24 eða 72 klukkustundum á eftir stökum 1.200 mg oritavancín skammti. Niðurstöðurnar sýndu engin áhrif oritavancíns á AUC og C_{max} S-warfaríns.

Milliverkanir milli lyfsins og rannsóknarstofuþróa (sjá kafla 4.3 og 4.4)

Oritavancín binst og hindrar virkni fosfólípíðprófefna sem virkja storknun í storkuprófum sem algengt er að nota á rannsóknarstofum. Þéttni oritavancíns í blóði eftir 1.200 mg skammta kann að valda

falskri hækkun á ákveðnum rannsóknarstofuprófum (sjá töflu 1).

Tafla 1: Storkupróf sem oritavancín hefur áhrif á

Próf	Tímalengd áhrifa
Prótrómbíntími (PT)	Allt að 12 klst.
Blóðþynningargildi (INR)	Allt að 12 klst.
Virkjaður trombóplastíntími (aPTT)	Allt að 120 klst.
Virkjaður blóðstorknunartími (ACT)	Allt að 24 klst.
Silica clot-tími (SCT)	Allt að 18 klst.
Dilute Russell's viper venom-tími (DRVVT)	Allt að 72 klst.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (innan við 300 þunganir) um notkun oritavancíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Tenkasi á meðgöngu nema meðferð með oritavancíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt að oritavancín skilst út í mjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort oritavancín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tenkasi.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um skerta frjósemi af völdum oritavancíns þegar það er gefið í hæstu þéttni. Hins vegar liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um áhrif oritavancíns á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tenkasi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart getur orðið við sundl, sem getur haft áhrif á akstur og notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanir ($\leq 5\%$) sem greint var frá voru: ógleði, ofnæmisviðbrögð, viðbrögð á innrennslisstað og höfuðverkur. Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá var húðbeðsbólga (1,1%). Algengustu ástæðurnar sem tilgreindar voru fyrir að hætta notkun lyfsins voru húðbeðsbólga (0,4%) og beinsýking (0,3%). Tilkynningar um aukaverkanir voru fleiri hjá kvenkyns en karlkyns sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af oritavancíni úr samanlögðum 3. stigs klínískum ABSSI-rannsóknum með stökum

skammti af oritavancíni eru taldar upp eftir líffæraflokkum í eftirfarandi töflu:

Tíðnin er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\leq 1/10$); algengar ($\leq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\leq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\leq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Tíðni aukaverkana flokkuð eftir líffærum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Algengar	Húðbeðsbólga, graftarkýli (í útlim og undirhúð)
	Sjaldgæfar	Beinsýking
Blóð og eitlar		
	Algengar	Blóðleysi
	Sjaldgæfar	Eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi		
	Sjaldgæfar	Ofnæmi (sjá kafla 4.3 og 4.4), bráðaofnæmisviðbrögð
	Ekki þekkt	Bráðaofnæmislost
Efnaskipti og næring		
	Sjaldgæfar	Blóðsykurslækkun, þvagsýrudreyri
Taugakerfi		
	Algengar	Höfuðverkur, sundl
	Mjög sjaldgæfar	Skjálfti*
Hjarta		
	Algengar	Hraðtaktur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar	Berkjukrampi, blísturshljóð, andnauð*
	Mjög sjaldgæfar	Súrefnisskortur*
Meltingarfæri		
	Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða
	Sjaldgæfar	Kviðverkur*
Lifur og gall		
	Algengar	Óeðlileg niðurstaða úr lifrarprófi (hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi)
	Sjaldgæfar	Hækkaður gallrauði í blóði
Húð og undirhúð		
	Algengar	Ofsakláði, útbrot, kláði
	Sjaldgæfar	Hvítkornasundrandi æðabólga, ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, húðroði
Stoðkerfi og stoðvefur		
	Algengar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Sínaskeiðarbólga
	Mjög sjaldgæfar	Bakverkur*, hálsverkur*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Algengar	Viðbrögð á innrennslisstað**
	Sjaldgæfar	Brjóstverkir*, hiti*
	Mjög sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti*, kuldahrollur

*Þessi viðbrögð kunna að tengjast innrennsli (sjá kafla 4.4).

** Á meðal viðbragða á innrennslisstað eru: bláæðabólga á innrennslisstað, húðroði á innrennslisstað, utanæðablæðing, herslismyndun, kláði, útbrot, bjúgur í útlimum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að

tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum á 3.017 einstaklingum sem fengu meðferð með oritavancíni var ekkert tilvik um ofskömmtnun oritavancíns fyrir slysi.

Ekki er unnt að fjarlægja oritavancín úr blóði með blóðskilun. Komi til ofskömmtnunar ber að grípa til stuðningsráðstafana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf til altækrar notkunar, glýkópeptíð-sýklalyf, ATC-flokkur: J01XA05.

Verkunarháttur

Verkunarháttur oritavancíns er þrenns konar: (i) hamlar því þrepi í nýmyndun frumveggs sem felst í transglýkósýleringu (fjölliðun) með því að bindast stilkpeptíði peptíðóglýkanforefna; (ii) hamlar því þrepi í nýmyndun frumveggs sem felst í transpeptíðeringu (krosstengingu) með því að bindast peptíðbrúarbútum frumveggs; og gerir bakteríuhimnu óheilsteypa og leiðir þannig til afskautunar, aukins gegndræpis og hraðs frumudauða.

Ónæmi

Gram-neikvæðar örverur eru með eðlislægt ónæmi gegn öllum glýkópeptíðum, þ.m.t. oritavancíni.

Ónæmi gegn oritavancíni sást *in vitro* hjá einangruðum *Staphylococcus aureus* bakteríum sem eru ónæmar fyrir vankómýcíni. Ekkert þekkt krossónæmi er milli oritavancíns og sýklalyfja sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum en glýkópeptíðum.

Oritavancín sýnir minnkaða virkni *in vitro* gegn tilteknum Gram-jákvæðum örverum af ættkvíslunum *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus* sem eru með eðlislægt ónæmi gegn glýkópeptíðum.

Næmismörk í næmisprófunum

Næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk (MIC) samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) eru sem hér segir:

Tafla 3. Túlkunarskilmerki varðandi næmi fyrir oritavancíni

Örveruflokkur	Næmismörk fyrir lágmarks heftistyrk (MIC) (mg/l)	
	N ≥	Ó >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (flokkar A, B, C og G)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> flokkur af streptókokkum (aðeins <i>S. anginosus</i> flokkurinn)	0,25	0,25

N=Næm, Ó=Ónæm

Tengsl milli lyfjahvarfa/lyfhrifa

Hlutfallið milli flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) og lágmarks heftistyrks (MIC) oritavancíns hjá

hverjum sýkli fyrir sig hefur reynst vera sú breyta sem hefur mesta fylgni við verkun.

Verkun gegn tilteknum sýkingavöldum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn eftirfarandi sýkingavöldum sem voru næmir fyrir oritavancíni *in vitro*.

Gram-jákvæðar örverur:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* flokkur (til hans teljast m.a. *S. anginosus*, *S. intermedius*, og *S. constellatus*)

Verkun gegn öðrum sjúkdómsvaldandi bakteríum sem máli skipta

Verkun hefur ekki verið staðfest gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum þó að rannsóknir *in vitro* bendi til að þeir ættu að vera næmir fyrir oritavancíni ef þeir hafa ekki myndað áunnið ónæmi:

- Beta-hemólýtískir streptókokkar af flokki G.
- *Clostridium perfringens*.
- *Peptostreptococcus spp.*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tenkasi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðri bakteríusýkingu í húð og undirhúð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Oritavancín sýnir línuleg lyfjahvörf allt upp í 1.200 mg skammt.

Meðaltal ($\pm$ SD) lyfjahvarfabreyta oritavancín lyfja (Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn, og Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn) hjá sjúklingum með ABSSSI eftir stakan 1.200 mg skammt er sýnt í töflu 4.

Tafla 4: Meðaltal ($\pm$ SD) lyfjahvarfabreyta eftir stakan 1.200 mg skammt af Tenkasi 1.200 mg stofni fyrir innrennslisþykki, lausn, með innrennsli í bláæð á 1 klst. (N=50) og Tenkasi 400 mg stofni fyrir innrennslisþykki, lausn, með innrennsli í bláæð á 3 klst. (N=50) hjá sjúklingum með ABSSSI

Lyfjahvarfabreyta	Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn (1 klst.) Meðaltal ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn (3 klst.) Meðaltal ($\pm$ SD)
C _{max} (μ g/ml)	148 ($\pm$ 43,0)	112 ($\pm$ 34,5)
AUC ₀₋₇₂ (klst.· μ g/ml)	1.460 ($\pm$ 511)	1.470 ($\pm$ 582)

C_{max}, hámarksþéttni í plasma; AUC₀₋₇₂, flatarmál undir blóðþéttniferli frá núlltíma til 72 klst.; SD, staðalfrávik. Ath.: Gögnin um Tenkasi 400 mg vísa til gjafar á 3 hettuglösum x 400 mg.

Dreifing

Um 85% af oritavancíni bindast plasmapróteinum hjá mönnum. Miðað við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætlað að heildardreifingarrúmmál hjá öllu þýðinu sé að meðaltali um 87,6 l, sem bendir til þess að oritavancín dreifist í miklum mæli inn í vefi.

Útsetning (AUC_{0-24}) oritavancíns í húðblöðruvessa var 20% af útsetningunni í plasma eftir stakan 800 mg skammt hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Engin umbrotsefni fundust í plasma eða galli úr hundum og rottum sem fengu meðferð með oritavancíni, eftir því sem við á. Þar að auki bentu rannsóknir *in vitro* á frymisögnum úr mannalifur til þess að oritavancín umbroti ekki.

Brotthvarf

Engin rannsókn á massajafnvægi hefur verið framkvæmd hjá mönnum. Hjá mönnum endurheimtust innan við 1% af skammtinum sem virka móðurefnið í saur og innan við 5% sem móðurlyfið í þvagi eftir 2 vikna söfnun, sem bendir til þess að oritavancín skiljist hægt og rólega út óbreytt.

Lokahelmingunartími brotthvarfs oritavancíns úr plasma er að meðaltali 245 klst. (frávikshlutfall 14,9%) byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá ABSSSI-sjúklingum sem fá stakan 1.200 mg skammt. Áætluð heildarúthreinsun hjá öllu þýðinu er að meðaltali 0,445 l/klst. (frávikshlutfall 27,2%).

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum greindust tengsl milli líkamshæðar og úthreinsunar, þannig að úthreinsun jókst með hækkandi hæð. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn miðað við hæð.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf oritavancíns voru skoðuð í 3. stigs ABSSSI-rannsóknunum með stökum skammti hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, kreatínínúthreinsun ($CrCL$) ≤ 90 ml/mín ($n=213$), vægt skerta nýrnastarfsemi, $CrCL$ 60-89 ml/mín ($n=59$), miðlungi skerta nýrnastarfsemi, $CrCL$ 30-59 ml/mín ($n=22$) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, $CrCL < 30$ ml/mín ($n=3$). Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að skert nýrnastarfsemi hefði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum í skilun.

Ekki þarf að aðlaga skammtinn af oritavancíni fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi, en upplýsingar í tengslum við alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.

Hjálparefnið hýdroxýprópýlbetadex skilst út með þvagi. Úthreinsun á hýdroxýprópýlbetadexi kann að vera minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf oritavancíns voru metin í rannsókn á einstaklingum með miðlungi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B, $n=20$) í samanburði við heilbrigða einstaklinga ($n=20$) sem samsvöruðu þeim með tilliti til kyns, aldurs og þyngdar. Engar marktækar breytingar voru á lyfjahvörfum oritavancíns hjá einstaklingum með miðlungi skerta lifrastarfsemi.

Ekki þarf að aðlaga skammtinn af oritavancíni fyrir sjúklinga með vægt og miðlungi skerta lifrastarfsemi. Lyfjahvörf oritavancíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi hafa ekki verið metin.

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns og kynþáttar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum í 3. stigs ABSSSI-rannsóknunum með stökum skammti benti til þess að kyn, aldur, þyngd eða kynþáttur hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir oritavancíni. Ekki er mælt með neinni aðlögun skammta fyrir þessa undirhópa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helsta aukaverkunin þegar oritavancín var gefið rottum og hundum var skammtaháð uppsöfnun á eósínfíknum frumukornum í stórátfrumum í vefjum, þ.m.t. lifrarfrumum, þekjufrumum nýrnabarkar, nýrnahettufrumum og stórátfrumum átfrumnakerfisins. Tilkomu eósínfíkinna frumukorna varð ekki vart eftir gjöf á stökum skammti og hún hafði ekki marktæk áhrif á þá arfsköpuðu innanfrumna stórátfrumustarfsemi *in vitro* sem búist er við eftir stakan 1.200 mg skammt.

Miðlungsmiklar, skammtaháðar hækkanir á lifrarensímum (alaníntransamínasa og aspartattransamínasa) sáust hjá rottum og hundum sem reyndust ganga til baka eftir að meðferð var hætt. Fram komu lífefnafræðilegar breytingar sem tengjast nýrnastarfsemi, þ.m.t. lækkun á eðlisþyngd og sýrustigi þvags, smávægilegar hækkanir á blóðnitri og stakar hækkanir á kreatíníni, bæði hjá rottum og hundum eftir tveggja vikna meðferð. Minniháttar, afturkræf frymisbóluhrörnun í píplum (tubular vacuolar degeneration) kom einnig fram í nýrum rottum, vegna vel þekktra áhrifa hýdroxýprópýlbetadex í lyfjasamsetningunni. Blóðmyndunar utan beinmergs varð vart í milta hjá rottum. Fylgni var milli þessarar vefjameinafræðilegu niðurstöðu og stækkunar og þyngdaraukningar á milta. Útsetning í rottum við skaðleysismörk (NOAEL) var minni til örlítið hærri en útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Histamínlik innrennslisviðbrögð strax eða stuttu eftir gjöf á skammti oritavancíns komu fram bæði hjá rottum og hundum. Þessi viðbrögð höfðu í för með sér dauðsföll við lægri skammta hjá karl- en kvenkyns rottum í stakskammta rannsóknum; hins vegar sást þessi sami kynbundni mismunur ekki hjá öðrum dýrategundum. Rannsóknir á nýbornum rottum og hundum í 30 daga leiddu í ljós sömu vefjaáhrif og sjást hjá fullorðnum dýrum, þ.m.t. næmi fyrir oritavancín-miðluðum histamínlikum innrennslisviðbrögðum. Dauðsfalla varð vart hjá nýbornum rottum við aðeins lægri skammta en hjá fullorðnum.

Stöðluð prófaröð *in vitro* og *in vivo* á mögulegum eiturveikunum á erfðæfni leiddi ekki í ljós neinar niðurstöður sem skipta máli í klínísku tilliti. Ævilangar rannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif oritavancíns.

Þegar oritavancín var gefið í bláæð, í skömmtum allt upp í 30 mg/kg, hafði það ekki áhrif á frjósemi eða æxlunarframmistöðu hjá karl- og kvenkyns rottum. Rannsóknir á rottum og kanínum á meðgöngu benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, burð eða þroska eftir burð. Engar vísbendingar voru um flutning oritavancíns gegnum fylgju hjá þunguðum rottum. Útsetning hjá rottum við skaðleysismörk (NOAEL) var minni til örlítið hærri en útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Eftir stakt innrennsli í bláæð hjá mjólkandi rottum skildist geislamerkt [¹⁴C]oritavancín út í mjólkina og var frásogað af ungum á spena.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlbetadex.
Mannitól.
Fosfórsýra (til pH-stillingar).
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar).

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyf sem eru basísk eða með hlutlaust sýrustig geta verið ósamrýmanleg við oritavancín (sjá kafla 6.6). Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða lausnir en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Eftir blöndun

Eftir að lausnin hefur verið blönduð á tafarlaust að þynna hana enn frekar í poka af 50 mg/ml (5%) glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi.

Eftir þynningu

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að bíða lengur en í 4 klst. við 25°C og í 12 klst. við 2°C-8°C eftir þynningu í poka af 5% glúkósa eða natríumklóríð 0,9% innrennslislyfi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Einnota 50 ml hettuglös úr gleri af gerð 1 með gúmmítöppum og smellilokum úr áli.

Einu stöku hettuglasi er pakkað í eina öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Einnota. Undirbúa skal Tenkasi að viðhafðri smitgát.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslistíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni.

Fylgið vandlega ráðlögðum leiðbeiningum fyrir hvort lyf.

Blanda þarf og þynna 1.200 mg hettuglasið af Tenkasi til að útbúa stakan, einnota 1.200 mg skammt í bláæð (i.v.). Blanda verður stofninn með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna svo þykknið sem þannig verður til í poka af 5% glúkósa eða natríumklóríð 0,9% innrennslislyfi fyrir notkun. Bæði blandaða lausnin og þynnta innrennslislausnin eiga að vera tærar og litlausar til bleikar. Skoða skal innrennslis- og stungulyf vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun.

Blöndun:

- Bæta skal 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu út í hettuglasið og blanda þannig 30 mg/ml lausn í hverju hettuglasi.
- Til að forðast óhóflega froðumyndun er mælt með að bæta sæfða vatninu fyrir stungulyf varlega út í hettuglösin með því að láta það renna niður hliðar þeirra.
- Snúa á hettuglasinu varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allur stofninn leysist algerlega upp og myndi lausn.

Þynning: Nota skal innrennslispoka með 5% glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) til þynningar.

Þynning:

- Dragið upp og fargið 40 ml úr 250 ml innrennslispoka með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríði.
- Dragið upp 40 ml úr hettuglasinu með blönduðu lyfi og bætið þeim út í innrennslispokann með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríði þannig að rúmmálið í pokanum verði aftur 250 ml. Við þetta verður þéttni oritavancíns 4,8 mg/ml. Nota skal pólýprópýlen (PP) eða pólývínýlklóríð (PVC) poka til að undirbúa lyfið fyrir gjöf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Viðeigandi upplýsingar um hitt oritavancín lyfið er að finna í upplýsingunum um Tenkasi 400 mg.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19/03/2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13/01/2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskilyrt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
oritavancín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 400 mg af oritavancíni.
Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af innrennslislyfi, lausn, 1,2 mg oritavancín.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól.
Fosfórsýra (til pH-stillingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
3 hettuglös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni
oritavancín

2. VIRK(T) EFNI

400 mg oritavancín (sem dífosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól.
Fosfórsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
oritavancín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 1.200 mg af oritavancíni.
Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af innrennslislyfi, lausn, 4,8 mg oritavancín.

3. HJÁLPAREFNI

Hýdroxýprópýlbetadex.
Mannitól.
Fosfórsýra (til pH-stillingar).
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
1 hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni
oritavancín

2. VIRK(T) EFNI

1.200 mg oritavancín (sem dífosfat).

3. HJÁLPAREFNI

Hýdroxýprópýlbetadex.
Mannitól.
Fosfórsýra.
Natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/989/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tenkasi 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn oritavancín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tenkasi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tenkasi
3. Hvernig nota á Tenkasi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tenkasi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tenkasi og við hverju það er notað

Tenkasi er sýklalyf sem inniheldur virka innihaldsefnið oritavancín. Oritavancín er tegund af sýklalyfi (lípóglýkópeptíð sýklalyf) sem getur deytt tilteknar bakteríur eða stöðvað vöxt þeirra.

Tenkasi er notað til meðferðar við sýkingum í húð og undirhúð.

Það er eingöngu ætlað til notkunar fyrir fullorðna og börn sem eru 3 mánaða og eldri.

Einungis er unnt að nota Tenkasi til meðferðar við sýkingum af völdum baktería sem kallast Gram-jákvæðar bakteríur. Í blönduðum sýkingum, þar sem grunur leikur á öðrum bakteríutegundum, mun lækinn gefa önnur viðeigandi sýklalyf samhliða Tenkasi.

2. Áður en byrjað er að nota Tenkasi

Ekki má nota Tenkasi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir oritavancíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef búið er við að þurft geti að gefa blóðþynningarlyf (ópáttað heparínnatríum) innan 5 daga (120 klst.) eftir skammtinn af Tenkasi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tenkasi er notað:

- ef einhvern tíma hefur orðið vart við ofnæmisviðbragð við öðru glýkópeptíð sýklalyfi (svo sem vankómýcín eða telavancín).
- ef áður hefur komið fram alvarlegur niðurgangur meðan á meðferð með sýklalyfi stendur eða í kjölfar hennar.
- ef fyrir hendi er beinsýking af völdum baktería eða grunur leikur á henni. Læknirinn mun veita þá meðferð sem nauðsyn krefur.
- ef þú ert með eða grunur leikur á að þú sért með sársaukafulla graftarsöfnun í húð (ígerð). Læknirinn mun meðhöndla þig eftir því sem nauðsynlegt er.

Innrennsli Tenkasi í bláæð getur valdið roðapötum í efri hluta líkamans, kláða og/eða útbrotum. Innrennslitengd viðbrögð sem einkennast af brjóstverkjum, óþægindum fyrir brjósti, kuldahrolli, skjálfta, bakverkjum, hálsverkjum, mæði, kviðverkjum, hita og höfuðverk, þreytu og svefnhöfga, sem gætu verið einkenni súrefnisskorts, hafa einnig komið fram. Ef vart verður við þessi viðbrögð getur

verið að lækningin ákveði að hætta innrennslinu eða hægja á því.

Tenkasi getur haft truflandi áhrif á próf, sem eru gerð á rannsóknarstofu til að mæla hversu vel blóð storknar, og getur valdið því að niðurstaðan verði röng.

Þótt sýklalyf, þ.m.t. Tenkasi, gagnist í baráttunni við ákveðnar bakteríur er ekki víst að þau verki gegn öðrum bakteríum eða sveppum, sem geta því haldið áfram að vaxa. Þetta er kallað ofanísýking. Ef þetta gerist mun lækningin fylgjast með framvindunni og veita meðferð ef nauðsyn krefur.

Eftir að Tenkasi hefur verið gefið gæti orðið vart við nýja sýkingu annars staðar í húðinni. Ef þetta gerist á lækningin fylgjast með framvindunni og veita meðferð ef nauðsyn krefur.

Börn og unglingar

Ekki má nota Tenkasi hjá börnum yngri en 3 mánaða. Notkun Tenkasi hefur ekki enn verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Tenkasi

Látið lækningin vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef fyrirhugað er að gefa þér blóðþynningarlyf sem kallast ópáttað heparín skaltu láta lækningin vita ef þú hefur fengið Tenkasi innan síðustu 5 daga (120 klst.).

Einkum er mikilvægt að láta lækningin vita ef notuð eru blóðþynningarlyf sem hindra blóðstorkun (segarvarnarlyf til inntöku, eins og kúmarín segavarnarlyf). Tenkasi getur truflað rannsóknarstofupróf eða sjálfspróf sem mæla hve vel blóðið storknar (INR) og getur valdið röngum gildum við aflestur í allt að 12 klukkustundir eftir innrennslið.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota þetta lyf á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður sé talinn meiri en hættan fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Tenkasi getur valdið sundli hjá þér og þannig haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Tenkasi

Tenkasi fæst sem Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg. Lyfin tvö eru mismunandi hvað varðar magn oritavancíns í hverju hettuglasi, innrennslistíma og leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar.

Lækningin eða hjúkrunarfræðingur mun vandlega gefa þér Tenkasi 400 mg með innrennsli (dreypi) í bláæð.

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur af Tenkasi eitt stakt 1.200 mg innrennsli (sem svarar þremur 400 mg hettuglösum) í bláæð á 3 klukkustundum.

Hjá börnum sem eru 3 mánaða og eldri er ráðlagður skammtur Tenkasi reiknaður út á grundvelli þyngdar og aldurs: eitt stakt 15 mg innrennsli fyrir hvert kg líkamsþyngdar, gefið í bláæð á 3 klst. (hámark 1.200 mg). Nánari upplýsingar er að finna í kafla 6.

Ef notaður er stærri skammtur af Tenkasi en mælt er fyrir um

Lækningin mun ákveða meðferð hvers og eins, þ.m.t. hvort stöðva þurfi meðferð og fylgjast með einkennum um aukaverkanir.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef fram koma viðbrögð við innrennslinu, þ.m.t. einhver af eftirtöldum einkennum:

- Roðapöt í andliti og efri hluta líkamans, ofsakláði, kláði og/eða útbrot;
- Blísturshljóð í öndunarferum;
- Mæði;
- Þroti í kverkum eða undir húð sem kemur fram á stuttum tíma;
- Hrollur eða skjálfti;
- Hraður eða veikur púls;
- Brjóstverkur eða þyngsl fyrir brjósti;
- Lækkun á blóðþrýstingi, (sem gæti valdið þér svima eða sundli).

Slík viðbrögð geta verið lífshættuleg.

Tíðni annarra aukaverkana er sem hér segir:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Færri rauð blóðkorn eða minni blóðrauði en eðlilegt er;
- Sundl;
- Höfuðverkur;
- Ógleði eða uppköst;
- Niðurgangur;
- Hægðatregða;
- Verkur eða erting á íkomustað innrennslislyfsins;
- Kláði, húðútbrot;
- Vöðvaverkir;
- Meiri ensímframleiðsla í lifur (sem sést í blóðprófum);
- Hraðtaktur eða hraðsláttur í hjarta;
- Versnandi sýking eða ný sýking á öðrum stað á húð;
- Þrotið og rautt svæði í húð eða undirhúð sem er heitt og aumt viðkomu;
- Samsöfnun graftrar undir húð.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum)

- Hærri mæligildi en eðlilegt er af eósínífkilum, sem eru tegund af hvítum blóðkornum (eósíníflajöld);
- Lágur blóðsykur;
- Há gildi þvagsýru í blóði;
- Hækkuð gildi gallrauða í blóði;
- Alvarleg útbrot;
- Húðroði;
- Bólga umhverfis sin (sem kallast sinaskeiðarbólga);
- Beinsýking af völdum baktería;
- Fækkun blóðflagna undir eðlilegum neðri mörkum (sem kallast blóðflagnafæð);
- Kviðverkir;
- Brjóstverkir;
- Hiti;
- Mæði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 sjúklingum)

- Höfuðverkur, þreyta, svefnhöfði, sem gætu verið einkenni lítills magn súrefnis í líkamsvefjum þínum (súrefnisskorts);
- Bakverkur;
- Hálsverkur;

- Hrollur;
- Skjálfti.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Aukaverkanir hjá börnum eru svipaðar og komið hafa fram hjá fullorðnum. Aukaverkanirnar sem hafa aðeins komið fram hjá börnum eru: skapstyggð, breytingar á hjartalínuriti (skammvinnar, einkennalausar og ótengdar öðrum breytingum á hjartalínuriti), sýking í þörmum (*Clostridioides difficile* ristilbólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tenkasi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er áöskjunni og hettuglasinu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans, en almennt ætti geymslutíminn ekki að vera lengri en 12 klst. við 25°C og 24 klst. við 2°C-8°C fyrir Tenkasi þynnt í innrennslispoka með 5% glúkósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tenkasi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er oritavancín. Hvert hettuglas inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 400 mg af oritavancíni.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól og fosfórsýra (til pH-stillingar).

Lýsing á útliti Tenkasi og pakkingastærðir

- Tenkasi er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
- Tenkasi er hvítur til beinhvítur stofn, sem er afgreiddur í 50 ml hettuglasi úr gleri.
- Tenkasi fæst í öskjum sem innihalda 3 hettuglös hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Falorni S.r.l.

Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Tenkasi er ætlað til inndælingar í bláæð (i.v.), en þó aðeins eftir að það hefur verið blandað og þynnt.

Undirbúa skal Tenkasi að viðhafðri smitgát.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslistíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni. Fylgið vandlega ráðlögðum leiðbeiningum fyrir hvort lyf.

Blanda þarf og þynna þrjú 400 mg hettuglös af Tenkasi til að útbúa stakan, einnota 1.200 mg skammt í bláæð (i.v.). Blanda verður stofninn með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna svo þykknið sem þannig verður til í poka af 5% glúkósa innrennslislyfi fyrir notkun. Bæði blandaða lausnin og þynnta innrennslislausnin eiga að vera tærar og litlausar til fölgular. Skoða skal innrennslis- og stungulyf vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun. Beita skal smitgátaraðferðum við undirbúning Tenkasi.

Fullorðnir

Blanda þarf og þynna þrjú 400 mg hettuglös af Tenkasi til að útbúa stakan, einnota 1.200 mg skammt í bláæð (i.v.).

Blöndun: Beita skal smitgát við blöndun á þremur 400 mg hettuglösum af Tenkasi.

- Bæta skal 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu út í hvert hettuglas og blanda þannig 10 mg/ml lausn í hverju hettuglasi.

- Til að forðast óhóflega froðumyndun er mælt með að bæta sæfða vatninu fyrir stungulyf varlega út í hettuglösinn með því að láta það renna niður hliðar þeirra.
- Snúa á hverju hettuglasi varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allur Tenkasi-stofninn leysist algerlega upp og myndi lausn.

Eftir að lausnin hefur verið blönduð á tafarlaust að þynna hana enn frekar í poka af 5% glúkósa innrennslislyfi.

Þynning: Þegar lyfið er þynnt þarf að nota þrjú hettuglös með blönduðu lyfi til að búa til stakan 1.200 mg skammt af innrennslislyfi. Einungis má nota innrennslispoka með 5% glúkósa til þynningar.

Þynningarleiðbeiningar:

- Dragið upp og fargið 120 ml úr 1.000 ml innrennslispoka með 5% glúkósa.
- Dragið upp 40 ml úr hverju af hettuglösunum þremur með blönduðu lyfi og bætið þeim út í innrennslispokann með 5% glúkósa þannig að rúmmálið í pokanum verði aftur 1.000 ml. Við þetta verður þéttni oritavancíns 1,2 mg/ml. Nota skal pólýprópýlen (PP) eða pólývínýlklóríð (PVC) poka til að undirbúa lyfið fyrir gjöf.

Notkun hjá börnum (á aldrinum 3 mánaða til <18 ára)

Reiknið skammtinn sem þarf af oritavancíni á grundvelli þyngdar sjúklings (eitt stakt 15 mg/kg innrennslis gefið í bláæð á 3 klst.).

Ákvarðið fjölda oritavancín hettuglasa sem sjúklingurinn þarf (hvert hettuglas jafngildir 400 mg af oritavancíni).

Blöndun:

- Bæta skal við 40 ml af vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu til að blanda hvert hettuglas til að fá 10 mg/ml lausn í hvert hettuglas.
- Til að forðast óhóflega froðumyndun er mælt með að bæta vatninu fyrir stungulyf varlega út í hettuglösinn með því að láta það renna niður hliðar þeirra.
- Snúa á hverju hettuglasi varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allur stofninn leysist algerlega upp og myndi lausn.

Þynning: Einungis má nota innrennslispoka með 5% glúkósa til þynningar. Natríumklóríðlausn skal ekki að nota til þynningar.

Þynningarleiðbeiningar:

Dragið nauðsynlegt rúmmál af oritavancíni upp í sæfða sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur sæfðan 5% glúkósa (sjá viðeigandi dæmi í töflu 6). Stærð innrennslispokans fer eftir því heildarrúmmáli sem gefið er. Fyrir lítið rúmmál má nota sprautudælu.

Tafla 1: 15 mg/kg oritavancín: 3 klst. innrennslis (styrkur 1,2 mg/ml)

Þyngd sjúklings (kg)	Reiknaður oritavancín skammtur (mg)	Heildarrúmmál innrennslis (ml)	Rúmmál blandaðs oritavancíns (ml)	Rúmmál með 5% glúkósa til að bæta í innrennslispoka (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

Útreikningur

- 1) Notið raunþyngd sjúklings — NÁMUNDIÐ AÐEINS AÐ NÆSTU HEILU TÖLU
- 2) Skammtur: Þyngd (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (hámarksskammtur 1.200 mg)
- 3) Heildarrúmmál innrennslis: Skammtur (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Rúmmál blandaðs oritavancíns: Skammtur (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Rúmmál með 5% glúkósa til að bæta í innrennslispoka: Heildarrúmmál innrennslis (C) – rúmmál blandaðs oritavancíns (D) = _____ ml

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að bíða lengur en í 12 klst. við 25°C og í 24 klst. við 2°C -8°C þegar Tenkasi hefur verið þynnt í poka af 5% glúkósa innrennslislyfi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tenkasi 1.200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn oritavancín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tenkasi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tenkasi
3. Hvernig nota á Tenkasi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tenkasi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tenkasi og við hverju það er notað

Tenkasi er sýklalyf sem inniheldur virka innihaldsefnið oritavancín. Oritavancín er tegund af sýklalyfi (lípóglýkópeptíð sýklalyf) sem getur deytt tilteknar bakteríur eða stöðvað vöxt þeirra.

Tenkasi er notað til meðferðar við sýkingum í húð og undirhúð.

Það er eingöngu ætlað til notkunar fyrir fullorðna.

Einungis er unnt að nota Tenkasi til meðferðar við sýkingum af völdum baktería sem kallast Gram-jákvæðar bakteríur. Í blönduðum sýkingum, þar sem grunur leikur á öðrum bakteríutegundum, mun lækinn gefa önnur viðeigandi sýklalyf samhliða Tenkasi.

2. Áður en byrjað er að nota Tenkasi

Ekki má nota Tenkasi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir oritavancíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef búið er við að þurft geti að gefa blóðþynnningarlyf (ópáttað heparínnatríum) innan 5 daga (120 klst.) eftir skammtinn af Tenkasi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tenkasi er notað:

- ef einhvern tíma hefur orðið vart við ofnæmisviðbragð við öðru glýkópeptíð sýklalyfi (svo sem vankómýcín eða telavancín).
- ef áður hefur komið fram alvarlegur niðurgangur meðan á meðferð með sýklalyfi stendur eða í kjölfar hennar.
- ef fyrir hendi er beinsýking af völdum baktería eða grunur leikur á henni. Læknirinn mun veita þá meðferð sem nauðsyn krefur.
- ef þú ert með eða grunur leikur á að þú sért með sársaukafulla graftarsöfnun í húð (ígerð). Læknirinn mun meðhöndla þig eftir því sem nauðsynlegt er.

Innrennsli Tenkasi í bláæð getur valdið roðapötum í efri hluta líkamans, kláða og/eða útbrotum. Innrennslitengd viðbrögð sem einkennast af brjóstverkjum, óþægindum fyrir brjósti, kuldahrolli, skjálfta, bakverkjum, hálsverkjum, mæði, kviðverkjum, hita og höfuðverk, þreytu og svefnhöfga, sem gætu verið einkenni súrefnisskorts, hafa einnig komið fram. Ef vart verður við þessi viðbrögð getur

verið að lækningin ákveði að hætta innrennslinu eða hægja á því.

Tenkasi getur haft truflandi áhrif á próf, sem eru gerð á rannsóknarstofu til að mæla hversu vel blóð storknar, og getur valdið því að niðurstaðan verði röng.

Þótt sýklalyf, þ.m.t. Tenkasi, gagnist í baráttunni við ákveðnar bakteríur er ekki víst að þau verki gegn öðrum bakteríum eða sveppum, sem geta því haldið áfram að vaxa. Þetta er kallað ofanísýking. Ef þetta gerist mun lækningin fylgjast með framvindunni og veita meðferð ef nauðsyn krefur.

Eftir að Tenkasi hefur verið gefið gæti orðið vart við nýja sýkingu annars staðar í húðinni. Ef þetta gerist á lækningin fylgjast með framvindunni og veita meðferð ef nauðsyn krefur.

Börn og unglingar

Ekki má nota Tenkasi hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tenkasi

Látið lækningin vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef fyrirhugað er að gefa þér blóðþynningarlyf sem kallast ópáttað heparín skaltu láta lækningin vita ef þú hefur fengið Tenkasi innan síðustu 5 daga (120 klst.).

Einkum er mikilvægt að láta lækningin vita ef notuð eru blóðþynningarlyf sem hindra blóðstorkun (segarvarnarlyf til inntöku, eins og kúmarín segavarnarlyf). Tenkasi getur truflað rannsóknarstofupróf eða sjálfspróf sem mæla hve vel blóðið storknar (INR) og getur valdið röngum gildum við aflestur í allt að 12 klukkustundir eftir innrennslið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota þetta lyf á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður sé talinn meiri en hættan fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Tenkasi getur valdið sundli og þannig haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Tenkasi inniheldur sýklódextrín

Tenkasi 1.200 mg inniheldur 2.400 mg af hýdroxýprópýlbetadexi í hverju hettuglasi, sem jafngildir 9,6 mg/ml.

3. Hvernig nota á Tenkasi

Tenkasi fæst sem Tenkasi 1.200 mg og Tenkasi 400 mg. Lyfin tvö eru mismunandi hvað varðar magn oritavancíns í hverju hettuglasi, innrennslistíma og leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar.

Lækningin eða hjúkrunarfræðingur mun vandlega gefa þér Tenkasi 1.200 mg með innrennsli (dreypi) í bláæð.

Ráðlagður skammtur af Tenkasi er eitt stakt 1.200 mg innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Ef notaður er stærri skammtur af Tenkasi en mælt er fyrir um

Lækningin mun ákveða meðferð hvers og eins, þ.m.t. hvort stöðva þurfi meðferð og fylgjast með einkennum um aukaverkanir.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef fram koma viðbrögð við innrennslinu, þ.m.t. einhver af eftirtöldum einkennum:

- Roðapöt í andliti og efri hluta líkamans, ofsakláði, kláði og/eða útbrot;
- Blísturshljóð í öndunarferum;
- Mæði;
- Þroti í kverkum eða undir húð sem kemur fram á stuttum tíma;
- Hrollur eða skjálfti;
- Hraður eða veikur púls;
- Brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti;
- Lækkun á blóðþrýstingi, (sem gæti valdið þér svima eða sundli).

Slík viðbrögð geta verið lífshættuleg.

Tíðni annarra aukaverkana er sem hér segir:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Færri rauð blóðkorn eða minni blóðrauði en eðlilegt er;
- Sundl;
- Höfuðverkur;
- Ógleði eða uppköst;
- Niðurgangur;
- Hægðatregða;
- Verkur eða erting á íkomustað innrennslislyfsins;
- Kláði, húðútbrot;
- Vöðvaverkir;
- Meiri ensímframleiðsla í lifur (sem sést í blóðprófum);
- Hraðtaktur eða hraðsláttur í hjarta;
- Versnandi sýking eða ný sýking á öðrum stað á húð;
- Þrotið og rautt svæði í húð eða undirhúð sem er heitt og aumt viðkomu;
- Samsöfnun grafrar undir húð.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum)

- Hærri mæligildi en eðlilegt er af eósínfíklum, sem eru tegund af hvítum blóðkornum (eósínfíklafjöld);
- Lágur blóðsykur;
- Há gildi þvagsýru í blóði;
- Hækkun gildi gallrauða í blóði;
- Alvarleg útbrot;
- Húðroði;
- Bólga umhverfis sin (sem kallast sinaskeiðarbólga);
- Beinsýking af völdum baktería;
- Fækkun blóðflagna undir eðlilegum neðri mörkum (sem kallast blóðflagnafæð);
- Kviðverkir;
- Brjóstverkir;
- Hiti;
- Mæði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 sjúklingum)

- Höfuðverkur, þreyta, svefnhöfði, sem gætu verið einkenni lítills magn súrefnis í líkamsvefjum þínum (súrefnisskorts);
- Bakverkur;
- Hálsverkur;
- Hrollur;
- Skjálfti.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tenkasi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans, en almennt ætti geymslutíminn ekki að vera lengri en 4 klst. við 25°C og 12 klst. við 2°C-8°C fyrir Tenkasi þynnt í innrennslispoka með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tenkasi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er oritavancín. Hettuglasið inniheldur oritavancín dífosfat samsvarandi 1.200 mg af oritavancíni.
- Önnur innihaldsefni eru hýdroxýprópýlbetadex (sjá kafla 2, „Tenkasi inniheldur sýklódextrín“), mannítól, fosfórsýra (til pH-stillingar) og natríumhýdroxíð (til pH-stillingar).

Lýsing á útliti Tenkasi og pakkingastærðir

- Tenkasi er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
- Tenkasi er hvítur til beinhvítur til bleikur stofn, sem er afgreiddur í 50 ml hettuglasi úr gleri.
- Tenkasi fæst í öskjum sem innihalda 1 hettuglas hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Suomi/Finland

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Tenkasi er ætlað til inndælingar í bláæð (i.v.), en þó aðeins eftir að það hefur verið blandað og þynnt. Undirbúa skal Tenkasi að viðhafðri smitgát.

Um er að ræða tvö oritavancín lyf (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1.200 mg) sem:

- fást í mismunandi skammtastyrkleikum af oritavancíni.
- hafa mismunandi ráðlagðan innrennslistíma.
- mismunandi leiðbeiningar gilda um undirbúning á, þ.m.t. um blöndun, þynningu og samrýmanleg þynningarefni.

Fylgið vandlega ráðlögðum leiðbeiningum fyrir hvort lyf.

Blanda þarf og þynna 1.200 mg hettuglasið af Tenkasi til að útbúa stakan, einnota 1.200 mg skammt í bláæð (i.v.). Blanda verður stofninn með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna svo þykknið sem þannig verður til í poka af 5% glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi fyrir notkun. Bæði blandaða lausnin og þynnta innrennslislausnin eiga að vera tærar og litlausar til bleikar. Skoða skal innrennslis- og stungulyf vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun.

Beita skal smitgátaraðferðum við undirbúning Tenkasi.

Blöndun:

- Bæta skal við 40 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með sæfðri sprautu til að blanda í hettuglasinu til að fá 30 mg/ml lausn í hvert hettuglas.
- Til að forðast óhóflega froðumyndun er mælt með að bæta sæfða vatninu fyrir stungulyf varlega út í hettuglösin með því að láta það renna niður hliðar þeirra.
- Snúa á hettuglasinu varlega til að forðast froðumyndun og tryggja að allur Tenkasi-stofninn leysist algerlega upp og myndi lausn.

Þynning: Nota skal innrennslispoka með 5% glúkósa eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði til þynningar.

Þynningarleiðbeiningar:

- Dragið upp og fargið 40 ml úr 250 ml innrennslispoka með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríði.
- Dragið upp 40 ml úr hettuglasinu með blönduðu lyfi og bætið þeim út í innrennslispokann með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríði þannig að rúmmálið í pokanum verði 250 ml. Við þetta verður þéttni oritavancíns 4,8 mg/ml. Nota skal pólýprópýlen (PP) eða pólývínýlklóríð (PVC) poka til að undirbúa lyfið fyrir gjöf.

Nota skal þynntu lausnina tafarlaust.

Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda og venjulega ætti ekki að bíða lengur en í 4 klst. við 25°C og í 12 klst. við 2°C-8°C þegar Tenkasi hefur verið þynnt í poka af 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríð innrennslislyfi.